



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Raquitismo hipofosfatemico ligado al cromosoma X y tratamiento con Burosumab en niños del Hospital Infantil de México, Federico Gómez.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

NEFROLOGIA PEDIATRICA

P R E S E N T A:

Dr. David Erik Salas López

TUTOR:

Dr. Isidro Franco Álvarez
Dr. Teodoro Saúl Valverde Rosas
Dr. José Antonio Orozco Morales

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2024





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Raquitismo Hipofosfatémico Ligado al cromosoma X y tratamiento con Burosumab en niños del Hospital Infantil de México, Federico Gómez.


Autor: Salas Lòpez David Erik.



Tutor Académico:
Dr. Isidro Franco Alvarez.
Médico Adscrito al Departamento de Nefrología Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez.



Dr. Teodoro Saúl Valverde Rosas
Jefe de Servicio Departamento de Nefrología Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez



Dr. Jose Antonio Orozco Morales
Encargado de los Cursos de Posgrado de Alta Especialidad en Medicina del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Agradecimientos.

Agradezco a mis padres que han puesto en mí su amor, confianza y apoyo para cumplir cada una de mis metas, cada uno de mis logros también son sus logros.

Agradezco a la persona que estuvo conmigo desde el principio de mi vida y que yo estuve hasta el final de su vida con ella, que me inspiró a ser mejor ser humano, agradecer a Dios por mi vida y apoyar la vida de los demás. Mi abuelita.

Agradezco la fortuna de encontrar maestros que han sembrado en mí el deseo de ser mejor estudiante, mejor médico, mejor pediatra y en estos últimos dos años me han dado la oportunidad de aprender nefrología. Gracias por el apoyo para la realización de este trabajo, Dr. Isidro Franco Álvarez, Dr. José Carlos Romo, Dr. Saúl Valverde Rosas.

Me agradezco por no abandonarme en los días difíciles, por superar las dificultades que se han presentado a lo largo de estos 12 años de camino, por tantas horas de estudio, por la constancia, por no rendirme y seguir siempre adelante.

En este largo, difícil pero hermoso camino de la medicina:

Hoy solamente sé que voy, donde tu vayas, yo iré, donde me quieras llevar...
¡Siempre ¡

INDICE.

	Paginas.
1.- MARCO TEORICO	5
- Raquitismo hipofosfatemico ligado a X	
- Metabolismo del fosforo	
- Factor fibroblástico 23	
- Prevalencia	
- Fenotipo Clínico	
- Hallazgos Radiológicos	
- Tratamiento	
- Ensayos clínicos en niños	
2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
3.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	17
4.- JUSTIFICACION	18
5.- HIPOTESIS	18
6.- OBJETIVO GENERAL	18
7.- OBJETIVOS ESPECIFICOS	18
8.- METODOLOGIA	19
9.- CONSIDERACIONES ETICAS	20
10.- RESULTADOS	21
11.- DISCUSION	37
12.- CONCLUSIONES	41
13.- LIMITACIONES DEL ESTUDIO	41
14.- BIBLIOGRAFIA	42

MARCO TEORICO.

Descrita en 1937, la hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH), se caracteriza por una alteración de la homeostasis del fosfato y es la forma hereditaria más común de raquitismo/ osteomalacia. (1) Es al endocrinólogo Fuller Albright que se le atribuye la primera descripción de raquitismo hipofosfatémico que no respondía a altas dosis de vitamina D. (3)

Hasta en el 85% de los casos familiares y esporádicos de raquitismo hipofosfatémico, se pueden identificar variantes genéticas específicas que causan la enfermedad. El defecto molecular subyacente al raquitismo hipofosfatémico ligado al X, una mutación en el homólogo de la endopeptidasa reguladora del fosfato, ligada al cromosoma X, se informó en 1995. Posteriormente se rastreó una forma autosómica dominante, hasta una mutación activadora en el gen que codifica el factor de crecimiento fibroblástico 23. (3)

Metabolismo del fósforo.

El equilibrio del fósforo es esencial para numerosas moléculas celulares, incluidos ácidos nucleicos, proteínas y lípidos. Es fundamental para la formación de hueso y está involucrado en la regulación del medio ácido base y la fisiología celular por lo que es necesario mantenerlo en niveles séricos normales. (Figura 1)

Figura 1. Concentración de fosforo en plasma o suero de acuerdo a la edad.

Edad	mg/dL	mmol/L
Cordón umbilical	3.7-8.1	1.19-2.61
Recién nacidos		
1 a 24 horas	3.5-8.6	1.13-2.77
24 a 48 horas	3.0-8.7	0.96-2.80
Lactantes	4.8-7.4	1.60-2.50
Preescolares	4.5-5.8	1.55-2.38
Escolares	3.5-4.5	1.13-1.45
Adolescentes y adultos	2.7-4.5	0.87-1.45
*Para convertir mg/dL a mmol/L multiplicar por 0.3229.		

El raquitismo es una enfermedad de la placa del crecimiento debido a la disponibilidad insuficiente de fosfato. Solo afecta a niños en crecimiento.

La absorción de fósforo a nivel intestinal depende completamente de la nutrición. El 30% de la absorción de fósforo está controlada por el 1,25,dihidroxicolecalciferol

activo, OH vitamina D. La absorción en el intestino es de aproximadamente 16 mg por kilogramo de peso corporal en niños. El transporte de fósforo a nivel de la membrana epitelial del borde en cepillo está mediado casi en su totalidad por el cotransportador II de fosfato dependiente de sodio (NaPi IIb), codificado por el gen SLC34A2. Debido a que el fósforo se une a cationes polivalentes en la luz intestinal incluidos Ca y Mg, solo se absorben alrededor de dos tercios de la concentración

del fósforo ingerido. El recambio diario del fósforo en el hueso esquelético, debido a la remodelación ósea fisiológica, asciende a 3 mg /Kg (200 mg en adultos).

El sitio de excreción principal del fósforo es el riñón, 900 mg diarios en adultos que consumen una dieta promedio. El fósforo pasa libremente a través de la barrera de filtración glomerular. Su

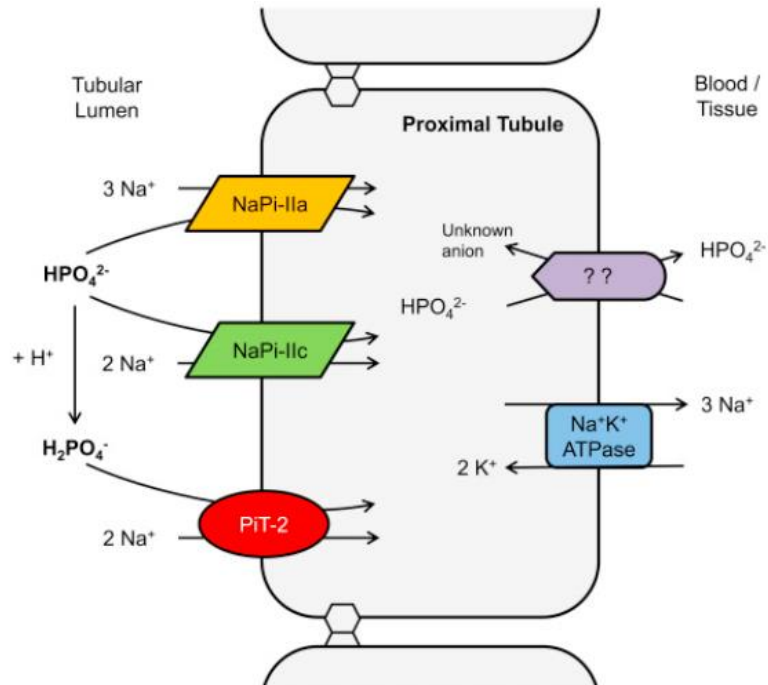


Figura 2. Transporte de fosfato tubular proximal.

concentración en el espacio de Bowman (filtrado glomerular) es igual a la concentración de fósforo libre total en el plasma. Entre el 80 y el 97% de la carga de fósforo filtrada se reabsorbe desde la luz tubular, principalmente en los segmentos contorneados proximales; el resto, 3 a 20% se excreta en la orina final. No hay reabsorción en el asa de Henle. La extensión y los mecanismos de reabsorción en el túbulo distal, si los hay, son controvertidos y pueden estar limitados a condiciones de privación de fósforo.

La reabsorción de fósforo desde la luz tubular es un proceso realizado a través de cotransportadores de sodio/ fósforo que facilitan la entrada apical en las células epiteliales tubulares proximales, en contra del gradiente de concentración intracelular tubular. La capacidad tubular de reabsorción de fosforo depende de la abundancia de cotransportadores sodio/ fosforo en la membrana del borde en cepillo apical de la célula epitelial tubular proximal. Los transportadores de fosforo fisiológicamente importantes en el riñón pertenecen a 2 isoformas de la familia SLC34 de transportadores de solutos, los cotransportadores de tipo II NaPi IIa (SLC34A1) y NaPi IIc (SLC34A3), y el tipo III dependiente de fosforo, el simporte PiT -2 (SLC20A2). (Figura 2).

Fisiológicamente, la expresión de NaPi IIa y NaPi IIc es más alta en los túbulos proximales contorneados tempranos (segmento S1) y en las nefronas yuxtaglomerulares, pero se propaga al túbulo proximal tardío (segmentos S2/S3) y a las nefronas superficiales durante el agotamiento de fosforo. Los transportadores tipo I, tienen sensibilidades diferenciales al pH y a la regulación por la ingesta dietética de fosforo y a las hormonas fosfaturicas. Los transportadores de tipo II son

selectivos para el fosforo divalente (HPO_4) mientras que los transportadores III favorecen el fosforo monovalente (H_2PO_4). Un tercer miembro de la familia SLC34, NaPi-IIb se expresa en el borde en cepillo intestinal, pero también en los pulmones y los testículos.

Múltiples mecanismos regulan el transporte de fosforo. La PTH, la calcitonina, los glucocorticoides y otros fármacos, como los inhibidores de la calcineurina, así como la acidosis, inhiben la reabsorción tubular. Por el contrario, la hormona del crecimiento, el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF -1) y la insulina, la hormona tiroidea, la hipocalcemia y la depleción de fosforo, conducen a un aumento de la reabsorción de fosforo. (Figura 3)

Los reguladores importantes del nivel sérico de fosforo son la PTH y las fosfatoninas. Estos últimos son factores hormonales con actividad fosfaturica. Inhiben la reabsorción de fosforo y disminuyen el nivel de $1,25\text{OH}_2\text{D}$ (vitamina D). La PTH y las fosfatoninas (principalmente el factor fibroblástico 23) disminuyen la reabsorción de fosforo al disminuir la abundancia de cotransportadores Na/Pi de expresión apical, lo que aumenta la fosfaturia. Los impulsores de la secreción de PTH y fosfatonina son las concentraciones séricas de calcio, fosforo y $1,25\text{OH}_2\text{D}$.

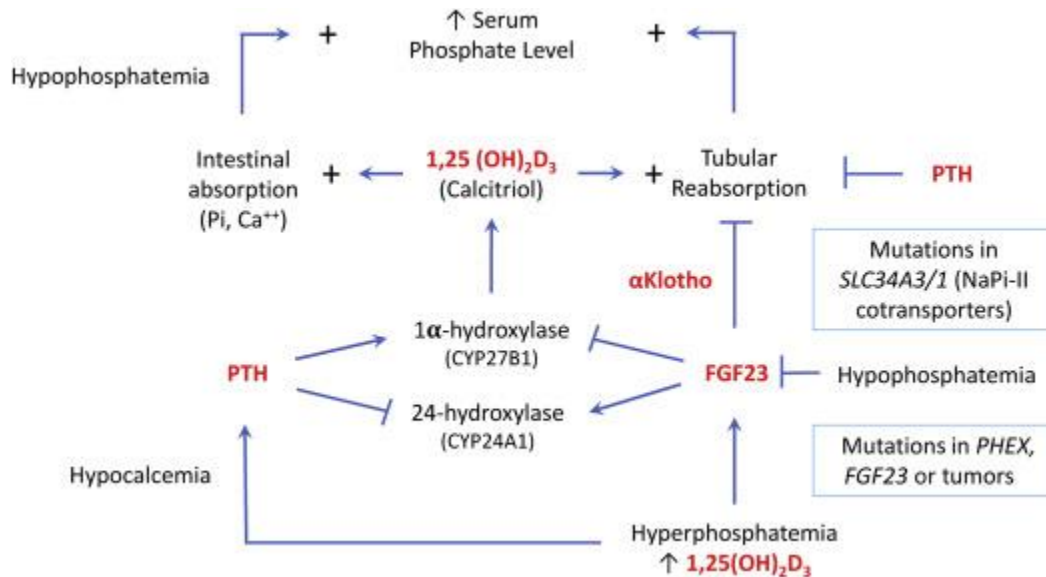


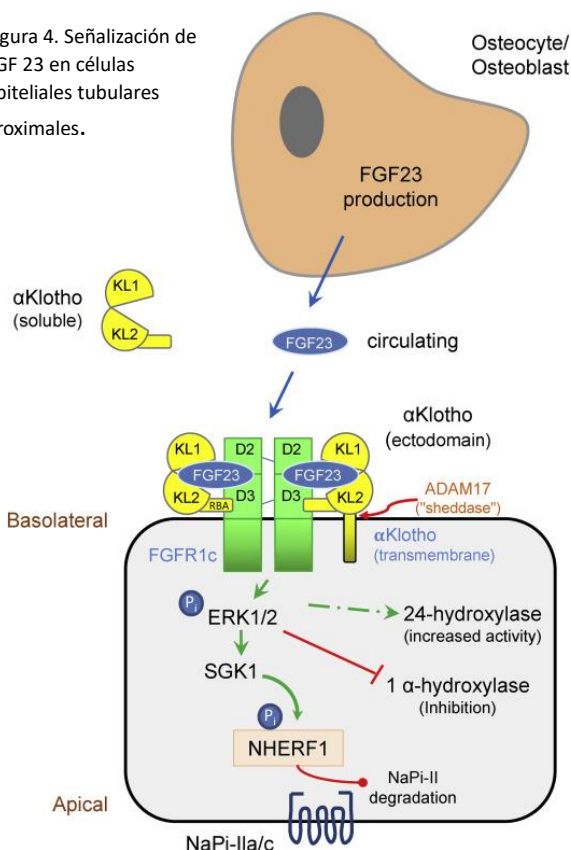
Figura 3. Regulación de FGF 23, alfa klotho, PTH, calcitriol, fosfato y calcio. Se indican los efectos estimulantes e inhibidores.

Factor Fibroblástico 23.

En una glicoproteína de 23 KD, producida y secretada por osteoblastos y osteocitos. La descripción de su función hormonal fosfaturica estableció la importancia de los huesos como tejido endocrino. La síntesis y secreción de factor fibroblástico 23 es estimulada por concentraciones séricas elevadas de fosforo y 1,25 OH₂D. La proteína de longitud completa, codificada por 3 exones, incluye un dominio de homología FGF hidrofóbico N terminal y un dominio C terminal que interactúa con la proteína alfa Klotho para formar el complejo FGF/ Klotho – FGFR. (3).

FGF 23 regula a la baja la expresión de 25- hidroxivitamina D 1 alpha hidroxilasa y aumenta la de 25 OH vitamina D – 24 hidroxilasa, reduciendo la producción de 1,25 dihidroxivitamina D -24 hidroxilasa (Figura 4). Los efectos excesivos de FGF 23 dan como resultado raquitismo hipofosfatemico / osteomalacia, que se caracteriza por la pérdida renal de fosforo e hipofosfatemia, niveles inapropiadamente bajos de 1,25 OH₂D en suero. Las enfermedades hipofosfatemicas relacionadas con factor fibroblástico 23 incluyen diversas afecciones genéticas, como el raquitismo hipofosfatemico ligado al cromosoma X, raquitismo hipofosfatemico autosómico dominante, raquitismo hipofosfatemico autosómico recesivo y el síndrome de Raine. (5)

Figura 4. Señalización de FGF 23 en células epiteliales tubulares proximales.



Raquitismo Hipofosfatemico.

El raquitismo hipofosfatemico ligado al cromosoma X es la forma más común de raquitismo hipofosfatemico hereditario y esta causado por mutaciones inactivadoras del gen PHEX. Se ha localizado en el locus Xp22.1. El gen PHEX codifica la producción de una proteína de 749 aminoácidos referida como PHEX (del inglés phosphate regulating gene with Homologies to Endopeptidases on the X chromosome). Desde su descripción se han identificado diferentes mutaciones en este gen en los pacientes con raquitismo hipofosfatemico ligado al X. (9) Los pacientes tienen niveles elevados de FGF23, lo que resulta en perdida renal de fosforo, hipofosfatemia y niveles bajos inapropiadamente normales de 1,25OH₂D en suero. (5)

PHEX se expresa en células del linaje de osteoblastos con mayor expresión en osteocitos. Se sugiere que la proteína PHEX funcione como una proteasa

dependiente de zinc unida a la superficie celular en función de su estructura: sin embargo, sus funciones fisiológicas precisas y los mecanismos por los cuales su deficiencia aumenta los niveles de FGF23 siguen siendo esquivos (5)

La fosfoglicoproteína extracelular de matriz (MEPE) pertenece a la familia de pequeño ligando de unión a integrinas, glicoproteínas ligadas a N (SIBLING). PHEX se une a MEPE a través del motivo asociado a MEPE rico en aspartato de serina ácido (ASARM) ubicado en la región C terminal de MEPE, inmediatamente abajo del sitio de reconocimiento de cathepsina B. Los péptidos ASARM producidos por la escisión proteolítica de MEPE inhiben la mineralización. Los niveles séricos de péptidos ASARM aumentan en ratones Hyp, lo que implica que PHEX los degrada y que su acumulación podría estar involucrada en la mineralización esquelética defectuosa en la deficiencia de PHEX. (5)

Prevalencia.

En un estudio realizado en Dinamarca se identificaron 112 pacientes con raquitismo nutricional. De 1995 a 2005, la incidencia promedio de raquitismo nutricional de 0 a 14.9 años y de 0 a 2.9 años fue de 2.9 y 5.8 por 100, 000 por año, respectivamente. Dieciséis casos de raquitismo hereditario fueron diagnosticados durante el periodo, con una incidencia promedio de 4.3 por 100, 000 por año. La prevalencia de raquitismo hipofosfatemico fue de 4.8 y 0.4 por 100, 000 (0 – 14.9 años), respectivamente. Concluyendo que el raquitismo es raro, sin embargo, el raquitismo hereditario fue la causa más común de raquitismo en niños de etnia danesa, pero el raquitismo nutricional es más frecuente entre todos los niños pequeños. (6)

Otro estudio de cohortes retrospectivo realizado en Noruega en 2016 exploró la prevalencia, los genotipos, el espectro fenotípico, la respuesta al tratamiento y las complicaciones del tratamiento en la población noruega en niños. Se identificaron veintiocho pacientes (18 mujeres y diez hombres) de 19 familias diferentes. El raquitismo hipofosfatémico dominante ligado al cromosoma X se confirmó en 21 niños de 13 familias. El número total de habitantes en Noruega de 18 años o menos al 1 de enero de 2010 era 1,109,156, lo que da una prevalencia de 1 en 60 000 niños noruegos. Se encontraron mutaciones FAM20C en dos hermanos y SLC34A3 en un paciente. El crecimiento se vio comprometido a pesar del tratamiento con fosfato oral y compuestos activos de vitamina D, y los machos tendieron a verse más afectados que las hembras. La nefrocalcinosis tendió a ser un poco más común en pacientes que comenzaron el tratamiento antes del año de edad, y se asoció con dosis de tratamiento promedio más altas de fosfato. (7)

En México una publicación sobre las características dentales del raquitismo hipofosfatémico y otra más en el año 2013 acerca de raquitismo en niños del Hospital infantil de México reportó una incidencia de este trastorno en países desarrollados de 1 en 20, 000 individuos. (8, 9).

No se encuentran datos específicos actuales sobre la incidencia o prevalencia de esta enfermedad en nuestro país, sin embargo, existe una guía de práctica clínica actualizada en el 2019 que aborda el raquitismo carencial. En la misma se informan datos de la encuesta de salud y nutrición (ENSANUT 2006 a 2012) sobre el estado de la vitamina D en niños, adolescentes, y adultos en México, el estudio dio a conocer que la deficiencia de vitamina D es un problema de salud pública en la población mexicana, especialmente en niños. Entre los hallazgos más importantes: La incidencia fue mayor en niños prescolares que en los escolares. De los niños entre 2 y 12 años 6 de cada 10 tenían niveles suficientes de vitamina D, lo que corresponde a 61%, el 16% presentaron deficiencia y el 23% insuficiencia de esta vitamina. Los adolescentes entre 13 y 19 años, también presentaron niveles insuficientes de vitamina D. Los niños de áreas urbanas tuvieron concentraciones menores de vitamina D en comparación con los de áreas rurales. En la ciudad de México 52% de los niños tienen insuficiencia o deficiencia de vitamina D, el 69% de los adolescentes presentaron niveles suficientes de vitamina D, el 8,11% mostraron deficiencia y el 23% insuficiencia de vitamina D. El 70% de los adultos mexicanos presentaron suficiencia de vitamina D, el 9,8% presentaron deficiencia y el 20% insuficiencia. En contraste con los niños, el grupo de los adultos la mayor deficiencia se presentó en las áreas rurales y no en urbanas. (10)

Fenotipo clínico.

La presentación típica de los pacientes con raquitismo hipofosfatemico ligado al cromosoma X incluye las características de raquitismo y osteomalacia, deformidades arqueadas progresivas de las extremidades inferiores, dolor óseo, retraso en el crecimiento y disfunción física con actividades diarias reducidas. Aproximadamente dos tercios de los pacientes muestran lesiones dentales y periodontales características, como abscesos periapicales espontáneos con fistulas que se desarrollan sin antecedentes de trauma o caries dental.

Hay más manifestaciones clínicas que pueden ser variables, desde deformidades muy leves en las piernas hasta afección sistémica grave. El arqueamiento posterior de la tibia distal es más común en los lactantes, mientras que una exageración del arqueamiento fisiológico normal de las piernas (genu varum) es un hallazgo característico en los niños pequeños que han comenzado a caminar.

La gravedad del fenotipo no está correlacionada con el genotipo. El raquitismo grave también puede incluir retraso en el cierre de las fontanelas, abultamiento parietal y frontal, craneotabes (huesos blandos del cráneo) y craneosinostosis. Los músculos también se ven afectados con disminución del tono muscular, que lleva a un retraso en el logro de los hitos motores. Los signos esqueléticos pueden acompañarse de retraso en el desarrollo motor y retraso en la marcha; suelen ser evidentes en fenotipos más severos. La mayoría de los pacientes presentan dolor osteoarticular y muscular con debilidad y frecuentemente presentan fatiga que reduce la tolerancia

al ejercicio, las fracturas son poco frecuentes en pacientes pediátricos, son más frecuentes en pacientes mayores.

Hallazgos bioquímicos.

Los hallazgos bioquímicos característicos incluyen hipofosfatemia debida a la pérdida renal de fosfato inorgánico y disminución de la síntesis de 1,25 OH₂D. La actividad de la fosfatasa alcalina sérica está aumentada en los niños, pero puede ser normal en los adultos. La concentración sérica de hormonas paratiroides es normal o ligeramente elevada.

Hallazgos radiológicos.

Las radiografías de la mano y las extremidades inferiores muestran las placas de crecimiento anormales con metafisis ensanchadas y deshilachadas. Además del diagnóstico de raquitismo, el examen de rayos X es útil para estimar la gravedad del raquitismo mediante el uso de un método de puntuación (puntuación de gravedad del raquitismo RSS) basado en el grado de desgaste metafisario, la concavidad y la proporción de la placa de crecimiento afectada en la muñeca, la rodilla y el tobillo. La RSS es una escala de 10 puntos, donde 10 representa el grado más extremo de severidad de raquitismo y 0 representa la ausencia de cambios radiográficos del raquitismo.

Las radiografías son el estándar de oro para evaluar el raquitismo. El Rickets Severity Score se desarrolló como un método cuantitativo para evaluar la gravedad del raquitismo en las muñecas y las rodillas en función del grado de deshilachado y concavidad metafisaria, y la proporción de la placa de crecimiento afectada. El RSS se validó originalmente en el raquitismo nutricional, que tiene características radiográficas similares al raquitismo hipofosfatemico ligado al cromosoma X. Posteriormente se confirmó la utilidad del RSS en el raquitismo hipofosfatemico ligado al X. Sin embargo, las puntuaciones totales de RSS a menudo se encuentran en el rango más bajo de gravedad radiográfica y reflejan solo los efectos fisiarios / metafisarios distales del trastorno esquelético.

La impresión radiográfica global de cambio (RGI - C) se desarrolló y válido inicialmente para evaluar los cambios en las anomalías esqueléticas específicas asociadas con la hipofosfatasa, una enfermedad metabólica hereditaria caracterizada por una baja actividad de la fosfatasa alcalina no específica de tejido, que da como resultado deterioro de la mineralización esquelética y raquitismo. Posterior se desarrolló una versión específica de la RGI C para RHLX para evaluar los cambios en las anomalías asociadas con el raquitismo en la muñeca, la rodilla y la deformidad en varo/ valgo en el fémur, la tibia y el peroné. El criterio principal de valoración, pares de radiografías de la muñeca, la rodilla y la pierna larga bilateral de pie tomadas antes y durante el tratamiento comparadas entre sí. Se asignaron puntajes RGI - C para la muñeca, la rodilla y la pierna larga de pie en función de

los cambios en las anomalías específicas en la última imagen utilizando una escala de siete puntos.

En la muñeca, se evaluaron la licencia, el deshilachado y la concavidad en las metáfisis, y el ensanchamiento del fisis, radio distal y el cubito. En la rodilla, licencia, deshilachado y concavidad en las metáfisis, y ensanchamiento de las fis del fémur distal y se clasifican tibia proximal y el peroné. La gravedad de la deformidad en varo y valgo en las imágenes bilaterales de piernas largas de pie se determinó utilizando el mismo método de puntuación.

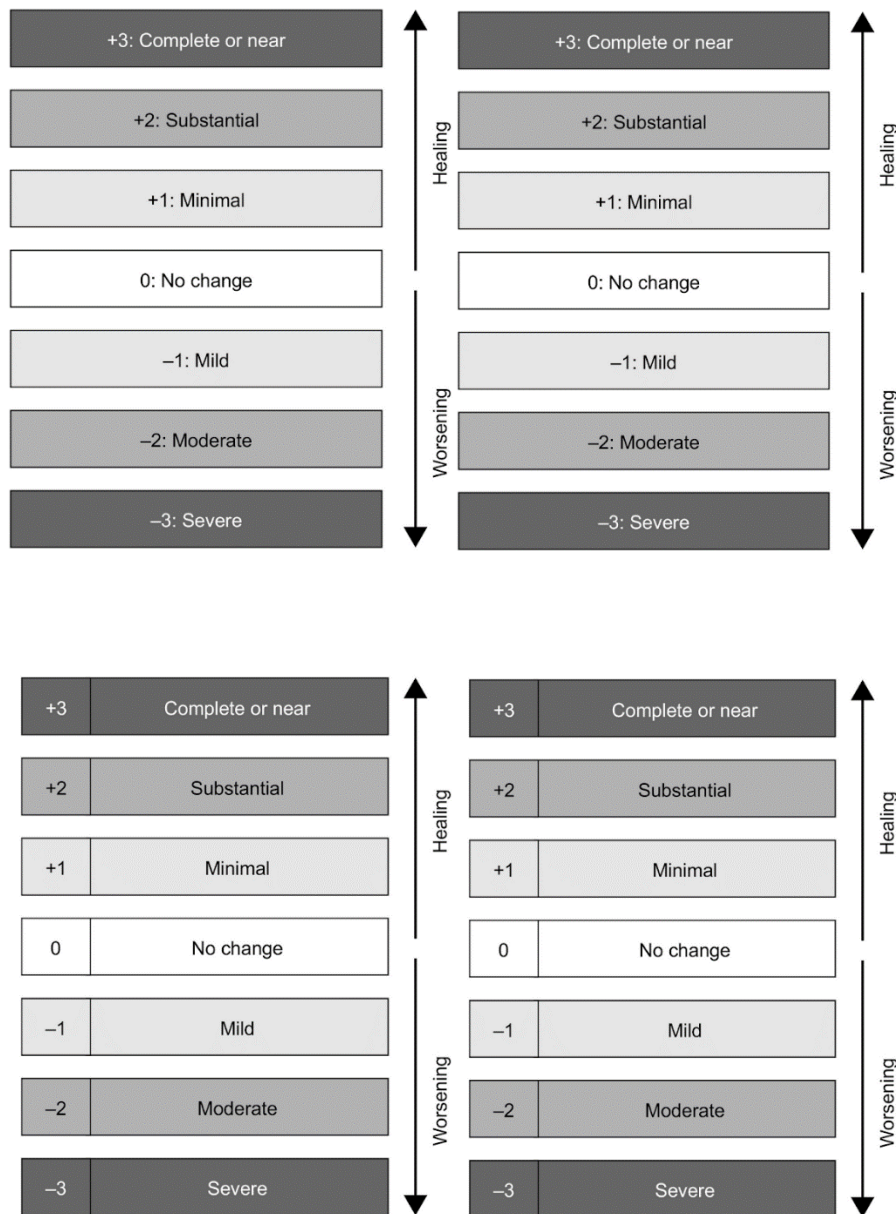


Figura 5. Puntuaciones de la impresión radiográfica global de cambio para raquitismo hipofosfatemico ligado al X

La escala produce cuatro puntajes: RGI - C muñeca, rodilla, pierna larga y global. La puntuación global se basa en las puntuaciones de la muñeca y la rodilla y es independiente de la puntuación de la pierna larga del pie. Se asigna con base en la impresión general de cambio en la apariencia radiográfica del raquitismo en la muñeca y la rodilla; no se calcula a partir de las puntuaciones regionales. (4)

Tratamiento.

Durante décadas, la asociación de análogos activos de la vitamina D (alfacalidiol o calcitriol) y suplementos de fosfato en múltiples dosis diarias fue la única opción de tratamiento para los niños con XLH. El objetivo de esta terapia es contrarrestar la deficiencia de calcitriol secundaria a excesos de FGF23 y compensar la pérdida renal de fosfato. Las dosis de medicación reportadas en la literatura, la mayoría de las cuales datan de hace más de 20 años, varían ampliamente, de 10 a 80 ng/Kg/día de calcitriol y 30 a 80 mg/Kg/día de fosfato elemental

Esta terapia ha demostrado su eficacia para:

- 1.- disminuir las concentraciones de fosfatasa alcalina al límite superior de lo normal en un año.
- 2.- Mejorar la velocidad de crecimiento en la magnitud de -1 desviación estándar.
- 3.- Mejorar significativamente la mineralización de la dentina y, por tanto, disminuir los abscesos dentales y las complicaciones bucales en los niños afectados.

La mejora en algunos de estos resultados, es decir, el crecimiento lineal, la estatura final, las características radiológicas del raquitismo y la salud oral, se ha asociado con el inicio temprano del tratamiento y una mayor duración del tratamiento. Sin embargo, se han identificado muchas limitaciones a esta terapia:

- 1.- La ausencia de corrección de la pérdida de fosfatos con hipofosfatemia continua
- 2.- El riesgo de nefrocalcinosis y/o urolitiasis; grandes dosis de vitamina D activa y suplementos orales de fosfato se han asociado con una mayor tasa de nefrocalcinosis en niños.
- 3.- El riesgo de hiperparatiroidismo; grandes dosis orales de suplementos de fosfato se asocian con el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario y terciario por mecanismos desconocidos
- 4.- La respuesta insuficiente o falta de respuesta de algunos niños, lo que lleva a cirugías correctivas de miembros inferiores
- 5.- La corrección incompleta de los déficits de función muscular

Las dosis diarias de suplementos de fosfato y análogos de la vitamina D se ajustan a las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina, parato hormona y calcio/

creatinina en orina, medidas clínicas (arqueo de piernas, velocidad de crecimiento) y peso del paciente. EL objetivo es mantener niveles normales de fosfatasa alcalina, parato hormona y calcio/ creatinina en orina, pero no normalizar los niveles de fosfato sérico. Durante los primeros meses de tratamiento, niveles de fosfatasa alcalina constantemente elevados sin hipercalciuria debe dar lugar a un aumento de la dosis activa de análogos de la vitamina D y/o fosfato. Viceversa, la fosfatasa alcalina normalizada en presencia de hipercalciuria puede requerir una reducción de la dosis de análogos de vitamina D. Si el nivel de PTH aumenta, se debe considerar disminuir la suplementación de con fosfato y/o aumentar la dosis de análogos activos de la vitamina D. En todos los casos, es esencial la estricta adherencia a la medicación en particular a las dosis múltiples diarias de fosfato. (11)

Seguimiento del tratamiento.

El seguimiento del tratamiento incluye la medición de la distancia intercondílea, la distancia Inter maleolar y si es posible, la torsión tibial, la altura y la velocidad de crecimiento. Se registra el número de abscesos dentales y episodios de infecciones orales agudas. El hueso raquítrico/ osteomalacia, insuficientemente tratado, se asocia con fosfatasa alcalina elevada y calcio urinario bajo. Por el contrario, cuando el raquitismo esta sanando, la fosfatasa alcalina tiende a normalizarse y el calcio urinario aumenta. El nivel de FGF 23 no se utiliza como herramienta clínica para el seguimiento del tratamiento en niños con raquitismo hipofosfatemico ligado al X.

Las radiografías de las extremidades inferiores o las rodillas (realizadas como máximo cada dos años) pueden ser útiles durante el seguimiento. Las radiografías pueden ser indicadas si los pacientes son refractarios a la terapia, si está indicada la cirugía ortopédica, en casos de dolor óseo inexplicable y antes de la transición a la atención de adultos. (11)

Tratamiento con Burosumab.

La estrategia de bloquear anticuerpos monoclonales fue demostrada en el modelo de ratón Hyp para mejorar el transporte renal de fósforo y el fósforo sérico, y para aumentar la vitamina D. Además, los ratones tuvieron mejoras en el crecimiento, el raquitismo, la osteomalacia y la fuerza muscular.

Burosumab en un anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano que se une a FGF 23 para inhibir su actividad. Según los resultados de los ensayos clínicos, la dosis de burosumab en adultos es de 1mg/Kg cada 4 semanas por vía subcutánea, mientras que, en niños, la dosis suele ser de 0.8 a 1.2 mg/Kg cada 2 semanas. Debido a que burosumab se une al FGF 23 y, por lo tanto, aumenta la reabsorción de fosforo en los túbulos renales y el fosforo sérico, la dosis puede ajustarse para lograr que el nivel de fósforo sérico se encuentre en el rango normal, mientras que a veces se requieren disminuciones de dosis para evitar la hiperfosfatemia.

Efectos secundarios de Burosumab.

Durante los ensayos clínicos, se describieron varios eventos adversos entre adultos y niños. Las reacciones transitorias en el lugar de la inyección fueron comunes en los niños y afectaron al 52 a 57%, aunque fueron menos comunes en los adultos. Algunas personas solo tuvieron reacciones en el lugar de la inyección de forma intermitente. Los efectos adversos más comunes en niños fueron reacciones en el lugar de la inyección, dolor de cabeza y tos, y los adultos informaron dolor de espalda, nasofaringitis, abscesos dentales y cefalea. (2). La fiebre también era común en los niños. (1). El síndrome de piernas inquietas se observó en los ensayos clínicos sobre todo en adultos. Los abscesos dentales continuaron siendo comunes durante el tratamiento con burosumab

Ensayos clínicos en niños.

El costo anual del tratamiento con burosumab es muchas veces mayor que el tratamiento con la terapia convencional. Aunque el costo variara según la edad, la dosis, la formulación y los precios locales de los medicamentos y los márgenes de farmacia, así como los costos adicionales para administrar el medicamento con burosumab, se puede estimar con seguridad que el costo anual de burosumab es más de 100 veces mayor que el costo de la terapia convencional.

Se realizaron tres ensayos con burosumab en niños. En todos los ensayos, los pacientes suspendieron la terapia convencional durante un periodo antes de iniciar el tratamiento con burosumab. Estos ensayos confirmaron la respuesta bioquímica esperada al bloqueo de FGF 23, así como los efectos benéficos sobre los objetivos esqueléticos de la terapia.

Para todos los ensayos las radiografías fueron calificadas por evaluadores cegados al tratamiento. Los cambios en el raquitismo se evaluaron de acuerdo con el Radiographic Global Impression of Change (RGI - C)

El primer ensayo de fase 2 asignó al azar a 52 niños de 5 a 12 años con raquitismo hipofosfatémico para recibir burosumab cada 2 semanas frente a cada 4 semanas, comenzando con dosis bajas y ajustando las dosis a dosis más altas en función de la concentración de fósforo sérico. Este ensayo demostró aumentos posteriores a la dosis en fósforo sérico, y vitamina D. La dosificación cada 2 semanas proporcionó mejores niveles de fósforo con menos efecto mínimo. El criterio de valoración principal se cambió en RSS. El RSS medio disminuyó de 1.9 a 0.8 con dosis cada dos semanas y de 1.7 a 0.9 con dosis de cada 4 semanas. Por tanto, la magnitud de la mejoría en RSS fue mayor con cada dosis de 2 semanas que con dosis cada 4 semanas durante un periodo de 64 semanas. Este ensayo demostró también mejoras en la fosfatasa alcalina. También se observaron mejoras en la puntuación Z de altura en la semana 64.

Debe reconocerse que esta primera dosificación de prueba pediátrica, especialmente en la primera cohorte de prueba, comenzó muy pequeña (0.1mg/kg cada 2 semana y 0.2 mg/Kg cada 4 semanas para ajustarse con el tiempo) en comparación con las dosis más altas alcanzando al final de este ensayo y luego utilizando en estudios posteriores.

Este ensayo estableció el intervalo de dosificación pediátrica, así como el rango de dosis por kilogramo a seguir en los estudios posteriores.

En un ensayo pequeño de fase 2 en niños pequeños de 1 a 4 años, se inscribieron 13 niños con una dosis de 0.8 mg/Kg por vía subcutánea cada 2 semanas, con una titulación potencial de hasta 1.2 mg/Kg cada 2 semanas si fuera necesario según la concentración de fósforo sérico. El RSS medio disminuyó de 2.9 al inicio del estudio a 1.2 en la semana 40 y 0.9 en la semana 64. Todos los pacientes lograron un RGI - C de + 2.0 mayor correspondiente a una curación sustancial del raquitismo. La deformidad de miembros inferiores RGI - C fue de 1.6 en la semana 64. Si bien este grupo de edad más joven no aumentó en la puntuación Z de la altura que se observa típicamente después de las edades de 1 a 2 años.

El ensayo controlado aleatorio pediátrico de fase 3 fue el único ensayo de burosumab que comparó los efectos de cambiar a burosumab con los efectos de continuar la terapia convencional. Los niños con raquitismo hipofosfatemico de 1 a 12 años de edad deben tener un RSS de 2 o más a pesar del tratamiento convencional para inscribirse. La aleatorización se estratifica por RSS y por edad mayor y menor de 5 años. Se inscribieron 61 niños con una RSS media de 3.2 y una duración media del tratamiento convencional previo de 4.3 años en el grupo aleatorizado para continuar con el tratamiento convencional y de 3.3 años en el grupo aleatorizado para recibir burosumab. Este estudio demostró que el fósforo sérico promedio en ayunas se mantuvo bajo en el grupo de terapia convencional, mientras que se normalizó en los asignados al azar a burosumab 1 semana después de la primera dosis, con valores promedio que permanecieron en el rango objetivo en los puntos de tiempo medidos durante todo el ensayo. Este estudio también confirmó que la terapia convencional no mejor la reabsorción transtubular de fosfato, mientras que burosumab aumento la misma.

A la semana 40, hubo diferencias significativas entre los grupos en términos de cambios en el raquitismo. El resultado primario fue el RGI - C global para el raquitismo en la semana 40. El grupo de burosumab tuvo un RGI - C global medio +1.9 en comparación con +0.8 con la terapia convencional en la semana 40 y +2.1 y +1.0, respectivamente, en la semana 64. En este ensayo, el 87% de los tratados con burosumab lograron un RGI C de +2.0 en la semana 64, en comparación con sólo el 19% de los pacientes con la terapia convencional. La deformidad de las extremidades inferiores también mejoró, aunque en menor grado, durante este

periodo de tiempo. La puntuación Z de longitud/ altura aumento en el grupo tratado con burosumab.

En conjunto, estos ensayos indican que burosumab mejora las características bioquímicas y esqueléticas del raquitismo hipofosfatémico en niños de 1 a 12 años de edad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X es descrito por distintas bibliografías como una enfermedad rara, sin embargo, la forma más frecuente de los raquitismos hereditarios. La incidencia y la prevalencia reportadas varían en las distintas fuentes y regiones. En Madrid España se reporta una incidencia de 3.9 por cada 100.000 nacidos vivos y con una prevalencia de 1.7 por cada 100,000 niños a 4.8 por cada 100.000 (niños y adultos) con mayor afectación de mujeres con ratio hombre; mujer de 1:2. (13). En Dinamarca un estudio reportó una incidencia promedio de 4.3 por cada 100. 000 niños por año y una prevalencia de 4.8 por cada 100. 000 por año (6). Otro estudio en Noruega en 2016 reportó una prevalencia de 1 por cada 60 000 niños. (7). Otras fuentes reportan una prevalencia de aproximadamente 1 por cada 47 mil en el mundo. En México no contamos con un registro de prevalencia o incidencia de esta enfermedad por lo que es importante iniciar con demostrar los casos que se encuentran diagnosticados en instituciones de Salud como el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Por otro lado, la terapia con anticuerpo monoclonal Burosumab, relativamente nueva, hace algunos meses que se comenzó a aplicar en población mexicana. El 12 de enero de 2022 a través de un periódico local y redes sociales se reportaba la primera aplicación a nivel público de Burosumab (Crysvita) en el Hospital Infantil del Estado de Sonora. Posteriormente el 5 de noviembre de 2022 a través de un comunicado también en un periódico local, el Hospital Juárez de México reportaba la administración del medicamento por parte de su servicio de genética.

Una vez aplicado en distintos centros de salud a nivel nacional y aunque se encuentra ya bien descrita la efectividad del medicamento, a la fecha no se encuentra la descripción del seguimiento clínico posterior a la administración del medicamento en la población pediátrica mexicana.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

2.- ¿Es efectivo el tratamiento con el anticuerpo monoclonal Burosumab para el raquitismo hipofosfatémico ligado al X en niños del Hospital Infantil de México Federico Gómez?

JUSTIFICACIÓN.

Como se mencionó previamente en el texto, la aplicación de Burosumab en territorio Nacional existe en distintos centros desde 2022, sin embargo no contamos con la descripción de la efectividad en población Mexicana. El desarrollo de Burosumab como agente terapéutico ha sido transformador para el tratamiento del raquitismo hipofosfatémico. Ha habido múltiples informes clínicos de una variedad de fuentes que muestran datos consistentes que respaldan su uso continuo. Es importante el seguimiento de los pacientes existentes a los que se administra Burosumab dado que la terapia se está adoptando en todo el mundo como tratamiento de primera línea reemplazando la terapia convencional. (15)

En el hospital infantil de México Federico Gómez iniciamos su administración en octubre de 2022. Se necesitan registros de pacientes, en este caso de la población mexicana para permitir la vigilancia continua de su eficacia y seguridad a largo plazo.

HIPÓTESIS

La respuesta al tratamiento con Burosumab en niños del hospital infantil de México es similar a los estudios existentes realizados en pacientes pediátricos, con resultados positivos en cuanto a la efectividad del tratamiento y pocos efectos adversos por lo que es adecuado y seguro para sustituirlo por el tratamiento convencional.

OBJETIVO GENERAL

2.- Describir la eficacia del tratamiento con Burosumab en niños del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1.- Describir la edad y sexo de los niños con diagnóstico de raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X

3.- Describir las mutaciones asociadas al diagnóstico de nuestros niños con raquitismo hipofosfatémico.

4.- Describir la efectividad del tratamiento con burosumab de acuerdo a la mejoría de la sintomatología clínica en los pacientes tratados en un tiempo específico

5.- Describir la efectividad del tratamiento con burosumab de acuerdo a la mejoría de los parámetros bioquímicos sanguíneos y urinarios tomados a través del tiempo, durante el tratamiento con Burosumab.

6.- Describir la mejoría del score radiográfico RGC-I a través del tiempo, durante el tratamiento con Burosumab.

7.- Describir los efectos adversos mas frecuentes que se obtuvieron a través del tiempo, durante el tratamiento con Burosumab en nuestros niños con raquitismo hipofosfatemico ligado al cromosoma X

MÉTODOLÓGÍA.

- Diseño del estudio:

Se trata de un estudio descriptivo, transversal, observacional. Serie de casos.

- Ubicación: Departamento de Nefrología Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Periodo de realización: 5 de octubre de 2022 a 10 de junio de 2023.

Población objetivo: Niños y niñas de 1 a 18 años de edad con diagnostico confirmado por pruebas genéticas de raquitismo hipofosfatemico ligado al cromosoma X.

- Muestreo:

Del departamento de Bioestadística del Hospital Infantil de México se obtuvo registros de los pacientes diagnosticados con raquitismo hipofosfatemico ligado al X. Se obtuvieron un total de 6 pacientes del año 2010 al año 2022.

- Tamaño de la muestra:

Se obtuvo la prueba genética de 4 pacientes que confirmaba el diagnostico de raquitismo hipofosfatemico ligado al cromosoma X.

- Criterios de inclusión:

Niños entre 1 y 18 años con diagnostico de raquitismo hipofosfatemico ligado al cromosoma X, deformidades Oseas, arqueamiento del fémur o la tibia o ambos, nivel de fosforo sérico bajo para la edad, fosfaturia, fosfatasa alcalina elevada.

- Criterios de Exclusión:

Pacientes menores de una año y mayores de 18 años que no contaran con diagnóstico genético de raquitismo hipofosfatemico ligado al cromosoma X o que contaran con diagnóstico de algún otro tipo de raquitismo carencial o autosómico recesivo etc.

- Estrategia de trabajo:

Se corroboró diagnóstico genético en 4 pacientes de los cuales se inició tratamiento con Burosumab. Previo al inicio de la administración del anticuerpo monoclonal se suspendió la terapia convencional por lo menos durante dos semanas.

Se interrogo a cada paciente sobre la sintomatología asociada al padecimiento tomando en cuenta principalmente la escala visual analógica referida a dolor musculoesquelético, actividad física y se realizó un test de marcha. Se tomaron muestras sanguíneas para determinar parámetros bioquímicos previos a la administración del medicamento, biometría hemática, nitrógeno ureico, Creatinina, glucosa, ácido úrico; calcio, fósforo, magnesio, sodio, potasio, ácido úrico, pruebas de funcionamiento hepático y fosfatasa alcalina. Así mismo se toma muestra de orina para determinar creatinina urinaria, fosforo urinario y examen general de orina.

Se tomaron de inicio radiografías de mano, rodilla y extremidades inferiores con el fin de aplicar el score radiográfico RGC – I dirigido específicamente a pacientes con raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X.

El seguimiento y la aplicación de las dosis de anticuerpo monoclonal se realizó durante cada dos semanas, así como se describe en algunos ensayos clínicos en pediatría. Las dosis de medicamento administradas fueron de 0.9 mg/ kg /do cada dos semanas.

En cada administración se interrogó a las pacientes sobre el inicio de síntomas nuevos en relación a la administración del medicamento. Se tomaron talla, peso y signos vitales, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial y saturación de oxígeno previo y posterior a cada administración.

En el tiempo en el que se concluyó este estudio se interrogo sobre la mejoría del dolor, se realizó nuevamente test de marcha como parámetros para determinar la mejoría clínica del padecimiento. Se obtuvieron nuevo peso y talla y se realizó el score radiográfico RGC-I comparativo de las radiografías iniciales.

CONSIDERACIONES ETICAS.

Este protocolo sigue los principios éticos para las investigaciones en seres humanos contenidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptados en 1964 y actualizados en 2013, el informe Belmont y las normas de la Organización mundial de la Salud. Se guía por la declaración internacional de los Datos Genéticos Humanos, aprobada por la 32° sesión de la Conferencia General de la UNESCO el 16 de Octubre de 2003; y se rige por los lineamientos de la Secretaría de Salud establecidos en el Diario Oficial de la Federación, incluyendo la reforma a la Ley General de la Salud.

RESULTADOS

Del departamento de bioestadística del hospital Infantil de México se obtuvo registro de 6 pacientes con raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X, de los cuales se obtuvo el resultado genético que confirma el diagnóstico en 4 pacientes femeninos, tres de 9 años y una más de 10 años de edad. En los 4 pacientes se inició la administración del anticuerpo monoclonal Burosumab. Todas las pacientes tenían tratamiento convencional con solución de fosfatos y vitamina D y se suspendió el tratamiento al menos dos semanas antes.

La inyección del medicamento se realizó por grupos de dos niñas, iniciando en el primer grupo (paciente número 1 y paciente número 2) el 19 de octubre de 2022. En el segundo grupo (paciente número 3 y paciente número 4) se inició el 23 de marzo de 2023. A partir de la fecha de inicio se procuró mantener el tratamiento cada dos semanas. En el grupo se obtuvo el seguimiento de 15 semanas, en el grupo dos por la fecha de inicio solo fueron 6 semanas. Por tanto, la comparación de datos más productiva fue la del grupo 1 a comparación del grupo 2.

Datos clínicos	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Edad	10 años	9 años	9 años	9 años
Genero	Femenino	Femenino	Femenino	Femenino
Dolor óseo	7/10 (moderado)	7/10 (moderado)	6/10 (moderado)	7/10 (moderado)
Dificultad a la marcha	< 2 minutos de marcha continua	< 2 minutos de marcha continua	< 3 minutos de marcha continua	< 2 minutos de marcha continua.
Fosforo sérico bajo	3.2 mg/ dl	2.8 mg/dl	2.2 mg/ dl	3 mg / dl
Fosfatasa alcalina elevada	694 mg/dl	806 mg/dl	725 mg/ dl	868 mg/ dl
Deformidad de las extremidades inferiores (Rx)	Corroborada por Rx	Corroborada por Rx	Corroborada por Rx	Corroborada por Rx
Mutación genética.	PHEX c.2104C>T	PHEX Deletion (Exons 16-22)	PHEX c.416>G	PHEX c.416>G
Fotografía	1	2	3	4

Estatura y Peso

La estatura parece haber aumentado en ambos grupos, observando una mejoría en relación al tiempo tras la medición al inicio de la administración del medicamento y al corte de la semana 15 en el grupo uno en donde se obtuvo una velocidad de crecimiento de 0.8 cm por mes en la paciente número 1 y de 1.05 cm por mes en el paciente número dos de acuerdo a las mediciones. En el segundo grupo también se observó mejoría de la talla en relación al tiempo con aumento de 0.3 cm por mes la paciente número 3 y de 0.4 cm por mes en la paciente número 4 respectivamente.

Grupo 1	Inicio	15 semanas.
Paciente número 1	128 cm	131 cm
Paciente número 2	114 cm	118 cm

Grupo 2	Inicio	6 semanas.
Paciente número 3	124 cm	126 cm
Paciente número 4	124,5 cm	127 cm

Test de Marcha.

En ambos grupos fue referida mejoría en la distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos. En el primer grupo se refirió un tiempo de marcha previo a la administración del medicamento de máximo dos minutos continuos, y posterior a las 15 semanas un tiempo de 3 y 3.5 minutos en las paciente número 1 y número 2 respectivamente. En el segundo grupo no hubo diferencia en los tiempos de marcha entre el inicio y a las seis semanas de tratamiento, siendo en la paciente número 3 un tiempo de marcha de alrededor de 3 minutos y en la paciente número 4 alrededor de 2 minutos. Fue imposible medir las distancias recorridas de ambos grupos.

Dolor.

El grupo uno presento una mejoría del dolor musculoesquelético, refiriendo no solo una disminución en el puntaje de la escala visual analógica con variaciones entre 2 y 3 de 10, siendo 10 la máxima intensidad del dolor y tomando en cuenta las puntuaciones de 2 y 3 como dolor leve a moderado. También disminuyo la frecuencia referida de dolor en extremidades inferiores de hasta 6 veces por semana a 2 y 3 veces por semana

En el grupo dos no se refirió diferencia por parte de las pacientes en cuanto a la frecuencia o intensidad del dolor posterior a 6 semanas de administración de la terapia.

En ambos grupos se refirió mejoría de la función física en cuanto a la realización de actividades como marcha rápida o incluso brincar o correr.



FOTO 1



FOTO 2



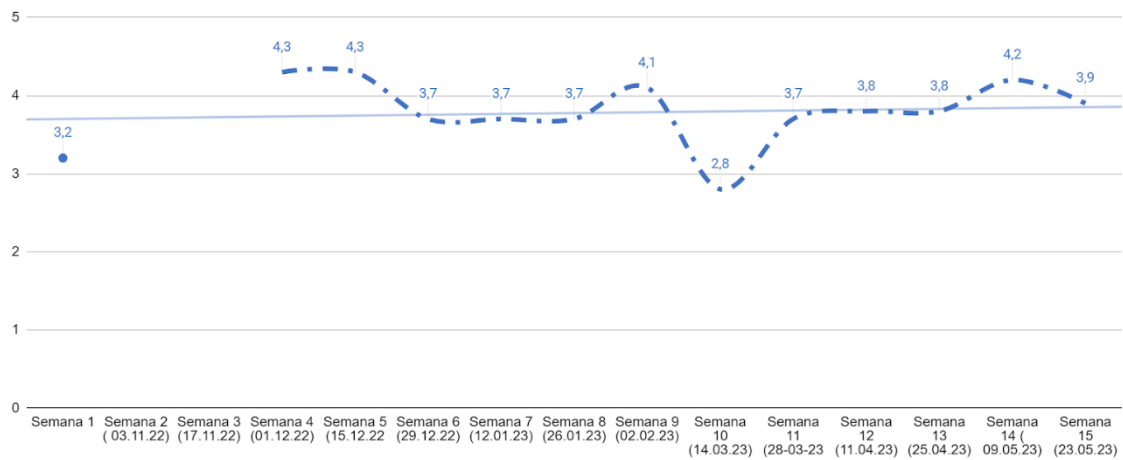
FOTO 3



FOTO 4

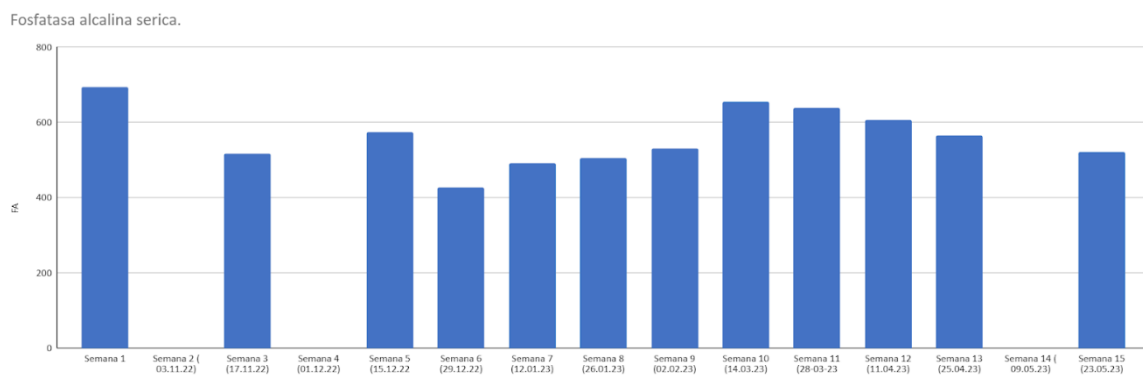
Resultados bioquímicos.
 Paciente número 1. Valores de fósforo sérico.

Valores de fosforo serico.



El estudio del fósforo en la primera paciente se inició con un fósforo sérico por debajo del nivel normal para la edad (Escolares 3.5 a 4.5 mg/dl). Desafortunadamente se interrumpió la cuantificación del fósforo a la segunda y tercera semana. A la semana 4 podemos observar que tras las primeras administraciones de burosumab hay una elevación de los niveles de fósforo dentro del rango normal para la edad. Los niveles de fósforo se mantuvieron normales hasta la semana 10 en donde se interrumpió la terapia por un mes, de febrero a Marzo de 2023. Una vez administrado el medicamento nuevamente observamos recuperación de los niveles de fósforo.

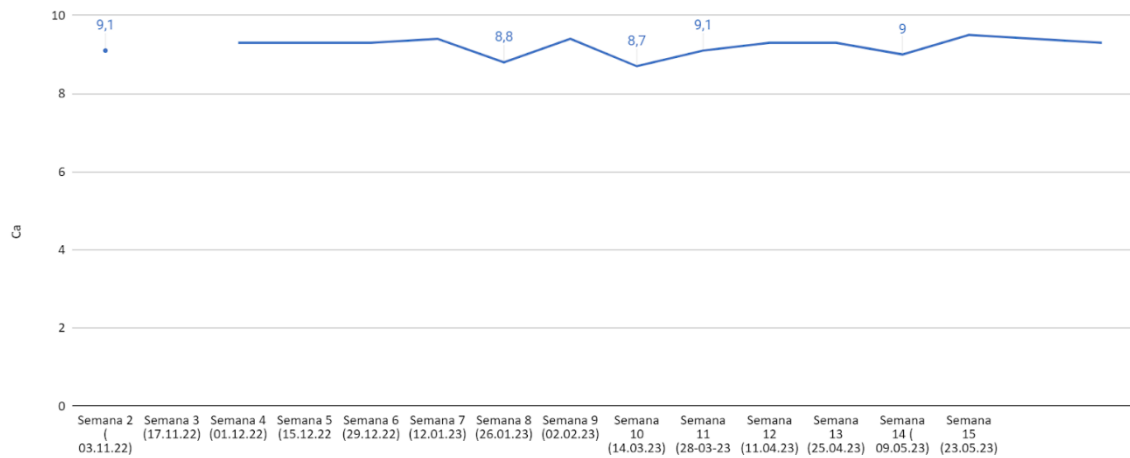
Valores de fosfatasa alcalina sérica.



Antes de la administración de Burosumab se observa una fosfatasa alcalina elevada. Desafortunadamente, se interrumpió la medición de la misma durante dos ocasiones no consecutivas; sin embargo, podemos observar disminución de la fosfatasa alcalina sérica posterior a las primeras dos dosis del medicamento. En las siguientes semanas y hasta la semana 10, se observan niveles de concentración de fosfatasa alcalina variables a lo largo del tiempo pero que no superan la concentración máxima inicial previa al Burosumab. Posteriormente de la semana 10 se observa una disminución gradual de la fosfatasa alcalina y hasta la semana 15.

Niveles de Calcio sérico.

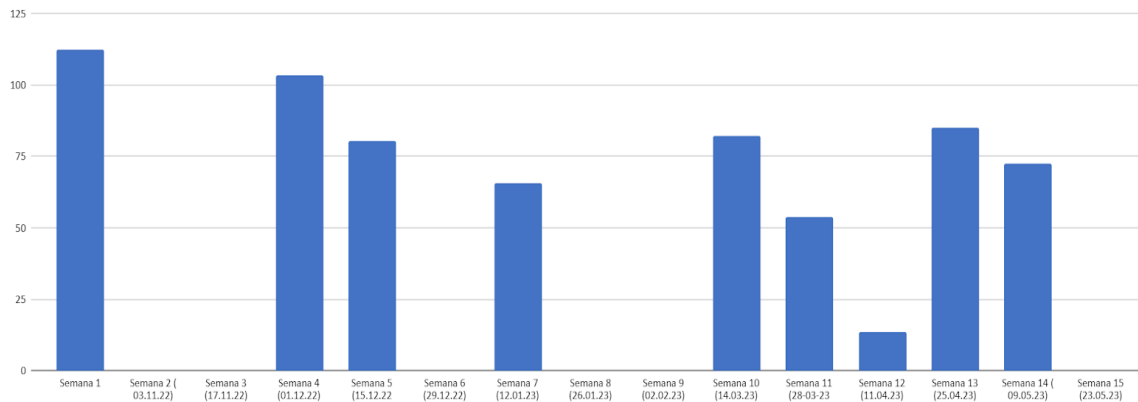
Niveles de calcio sérico.



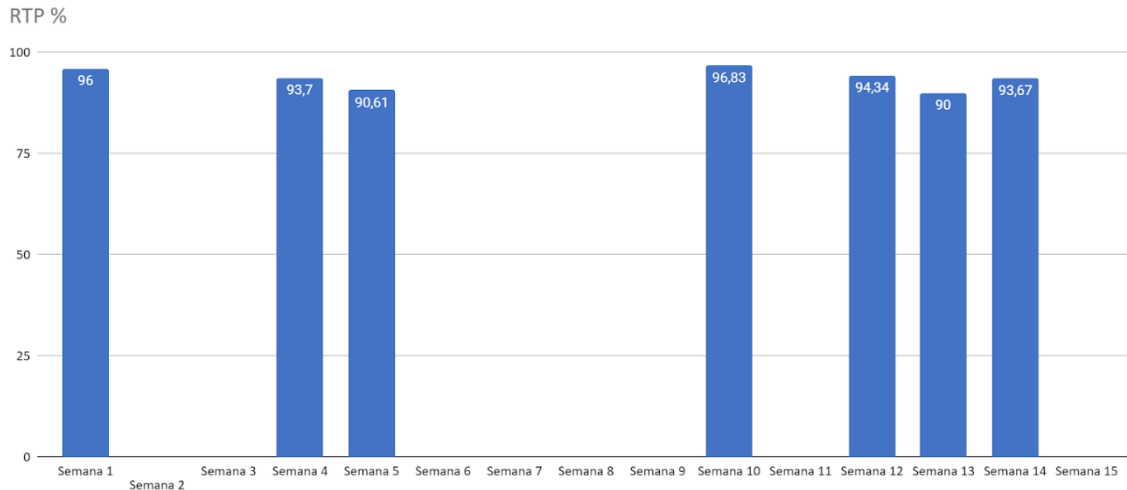
La concentración de calcio sérico previa a la administración de Burosumab se encontraba dentro del rango normal para la edad. Durante la administración del medicamento hubo variaciones ligeras. Solo en una ocasión se encontró el rango de calcio apenas por debajo del límite normal para la edad. (Escolares 8.8 a 10.8mg/dl).

Valores de fósforo urinario.

Fosforo urinario.



Desafortunadamente se interrumpió la cuantificación de fósforo urinario en 5 ocasiones. Pevio al tratamiento con burosumab la cuantificación de fósforo urinario se denota elevada con respecto a las cuantificaciones posteriores En la semana 12 se observaron los niveles de fósforo urinario más bajos.

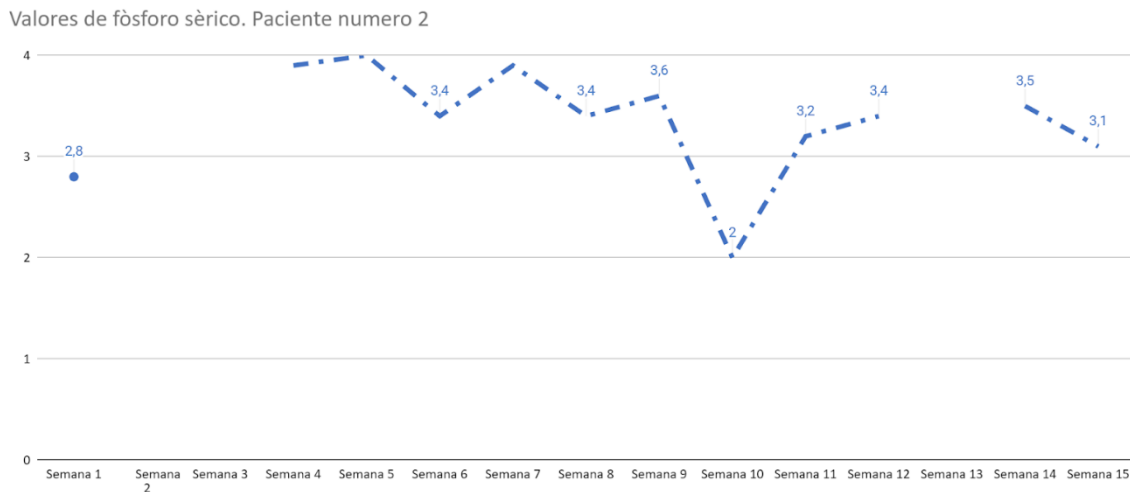


La reabsorción transtubular de fosfato fue obtenida a través del cálculo que involucra la creatina sérica, creatinina urinaria, fósforo sérico y fósforo urinario. Los resultados de estos parámetros se obtuvieron con cada cuantificación de fósforo urinario. Se observó un porcentaje de reabsorción transtubular de fósforo previo a la administración del medicamento normal (>80%). La medición se mantuvo variable a lo largo del tiempo, sin embargo, nunca por debajo del 90%. La reabsorción más alta se obtuvo a la semana 10.

Valores de vitamina D.

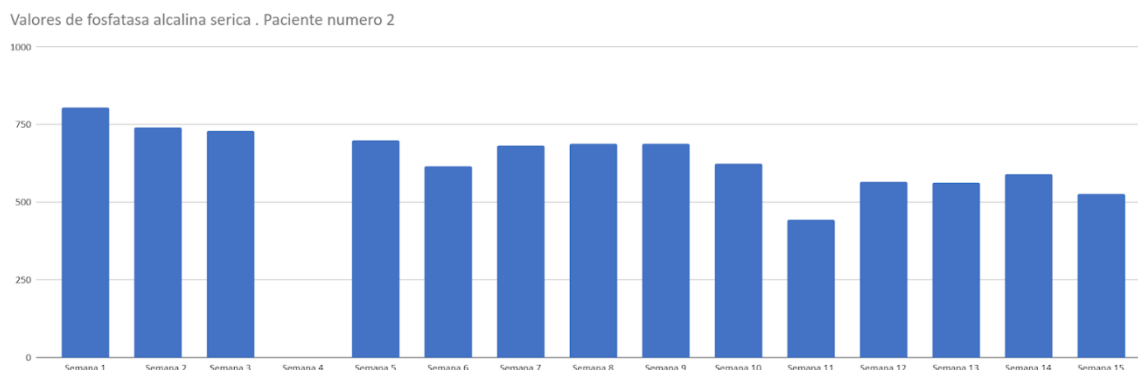
Se obtuvo a partir del historial de laboratorio la concentración de vitamina D previa a la administración del medicamento. El 21 de Julio de 2022 la paciente contaba con vitamina D de 13.6 UI. Al finalizar las 15 semanas de tratamiento se tomó nueva determinación de vitamina D en 14.1UI.

Paciente número dos. Valores de fósforo sérico.



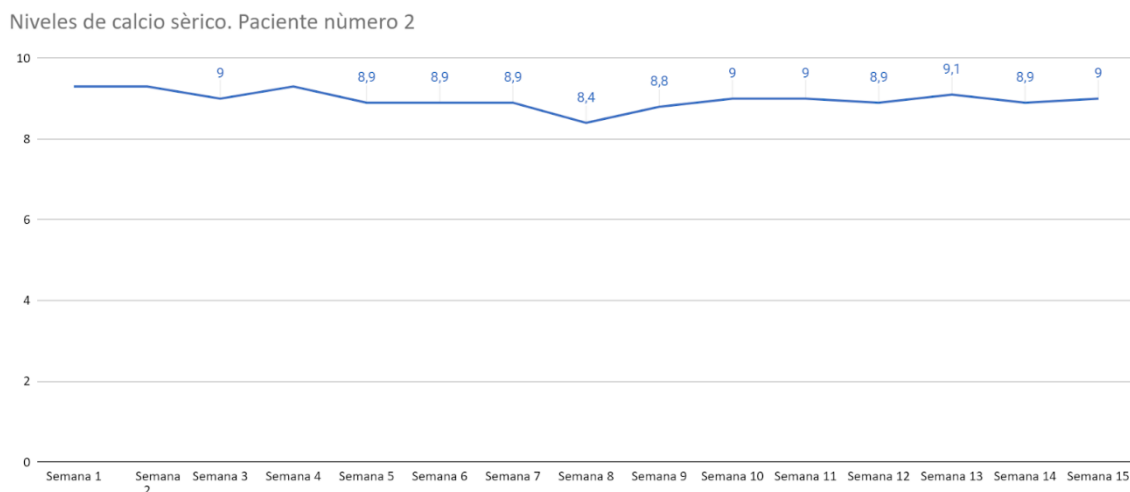
Los niveles de fósforo sérico previos a la administración del medicamento se observan por debajo del rango límite para la edad. (Escolares de 3.5 a 4.5 mg/dl). Al igual que con la primera paciente desafortunadamente se perdió la cuantificación de fósforo sérico en la semana 2 y semana 3. En la semana 4 se observa una concentración de fósforo sérico dentro de rangos normales para la edad. En las semanas siguientes y hasta la semana 10 se perciben rangos de fósforo sérico apenas por debajo del límite normal. Se interrumpió la administración de Burosumab de febrero a marzo de 2023. Se denota posterior a la interrupción un descenso máximo de las concentraciones de fosfato incluso por debajo de los obtenidos previos a la administración del medicamento, al reiniciar su administración aumenta la concentración de fósforo hasta una concentración dentro de rangos normales en la semana 14.

Valores de fosfatasa alcalina.



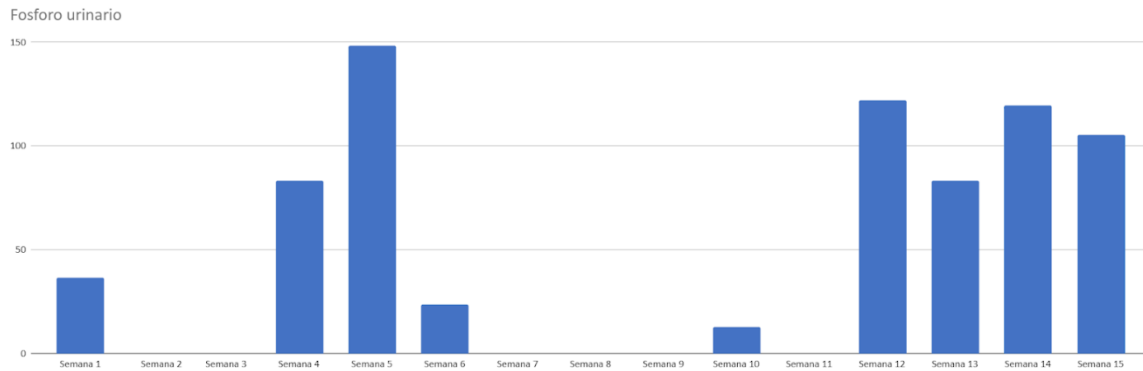
Se denotan niveles de fosfatasa alcalina elevados previo a la administración del medicamento. Estos disminuyeron incluso con la primera administración, teniendo los niveles mínimos de fosfatasa alcalina a la semana 11.

Valores de calcio sérico.

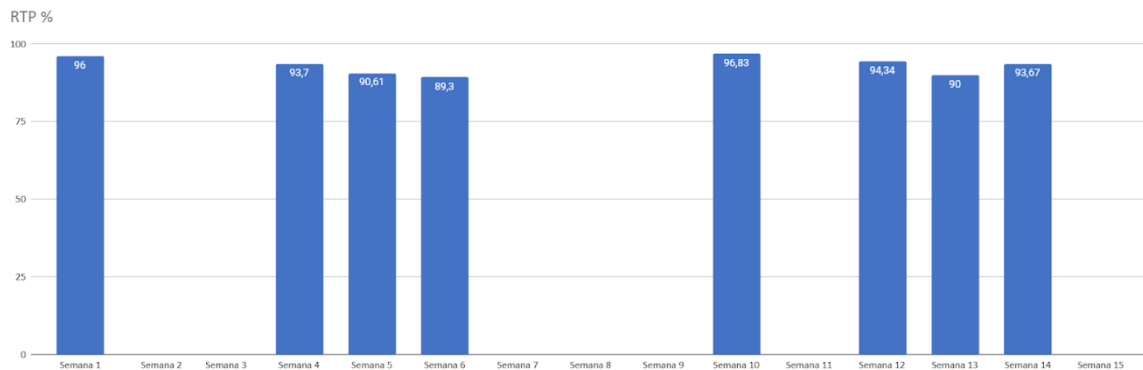


Los valores de calcio de calcio sérico fueron determinados en rango normal previo a la administración del medicamento y se obtuvo solo un valor apenas por debajo de los límites normales a la semana 8 a lo largo del tiempo.

Valores de fósforo urinario



El fósforo urinario sorpresivamente se encuentra más bajo previo a la administración de burosumab. A lo largo del tiempo se mantuvieron valores fluctuantes en distintas determinaciones. Obteniendo la determinación más alta a la semana 5.



Se obtuvieron los valores de reabsorción transtubular de fósforo igual que como se describió con el paciente número uno. Se observa una reabsorción normal (> 80%) incluso previo a la administración de burosumab. Los valores se mantuvieron fluctuantes a lo largo del tiempo y el valor más alto de reabsorción transtubular de fósforo se encontró a la semana 10.

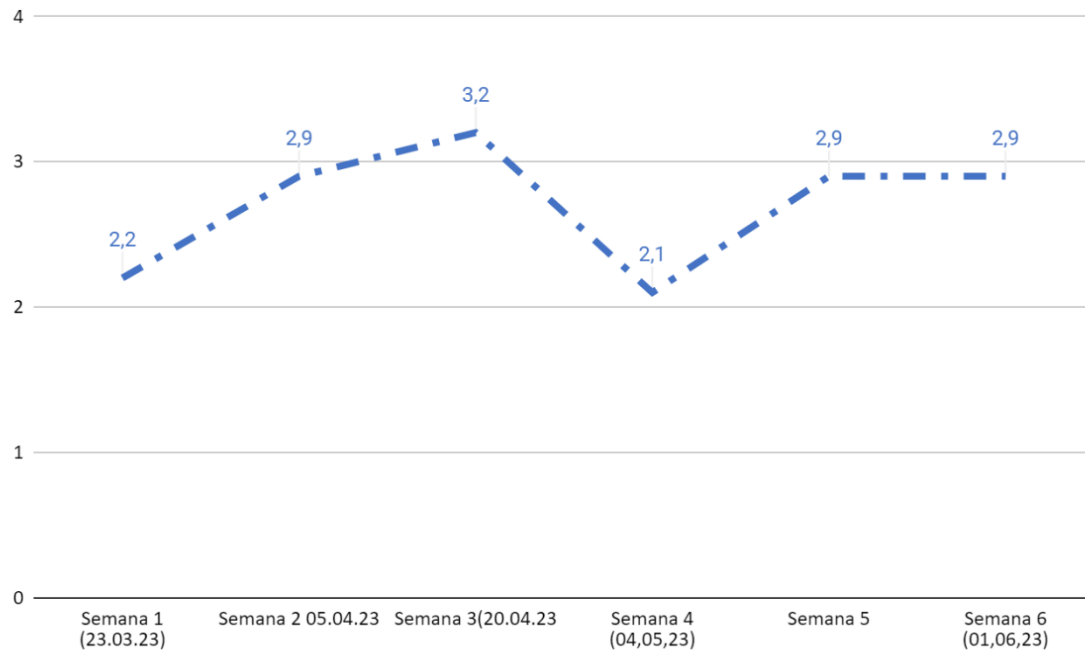
Valores de vitamina D.

Se obtuvo a partir del historial de laboratorio el 14 de Julio 2022 una determinación de vitamina D con valor de 26.7 UI. Se tomó una nueva muestra posterior a las 15 semanas de tratamiento la cual mostró un valor de 15.2 UI, es decir con descenso de vitamina D a la fecha en rangos de insuficiencia moderada.

Paciente número 3.

Valores de fósforo sérico

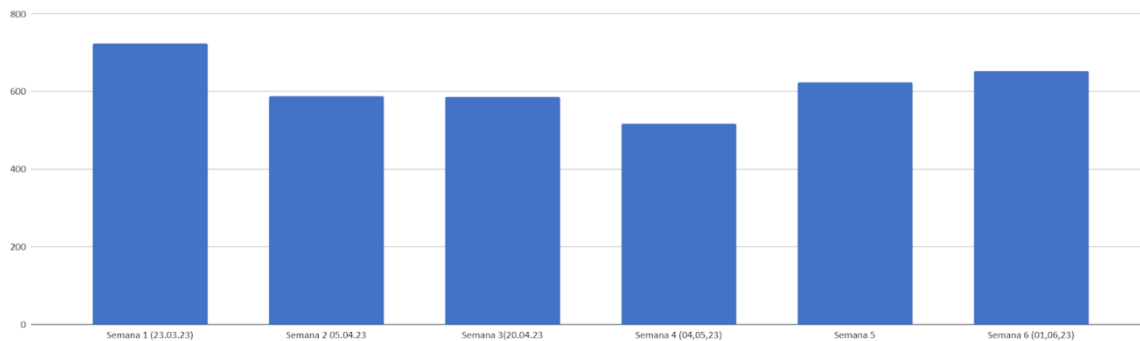
Fosforo serico



El valor de fósforo sérico previo a la administración de Burosumab se encontró por debajo del rango normal para la edad (Escolar de 3.5 a 4.5). Tras la primera administración del medicamento se observa un aumento importante hasta un nivel máximo tras tres inyecciones. En la semana 4 se encuentra un descenso de los niveles de fósforo, posterior parecen mantenerse estables.

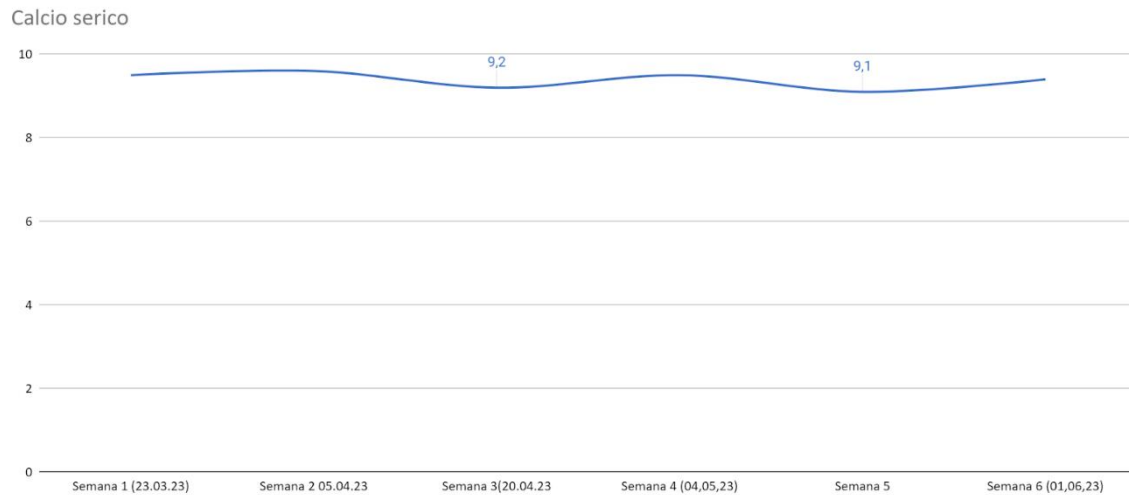
Valores de fosfatasa alcalina

Fosfatasa alcalina serica

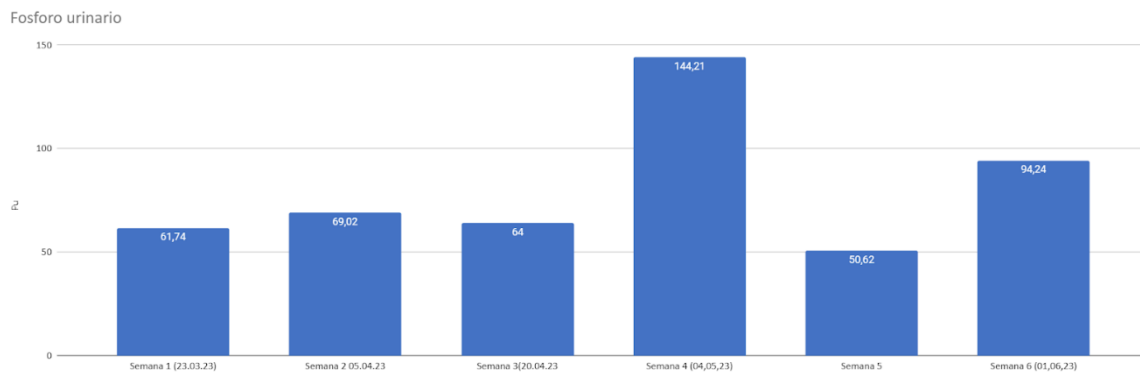


Previo a la administración de burosumab se encuentra una concentración de fosfatasa alcalina elevada que disminuye tras la primera administración. Hasta la semana 4 se obtuvo un descenso progresivo con un repunte a la semana 5..

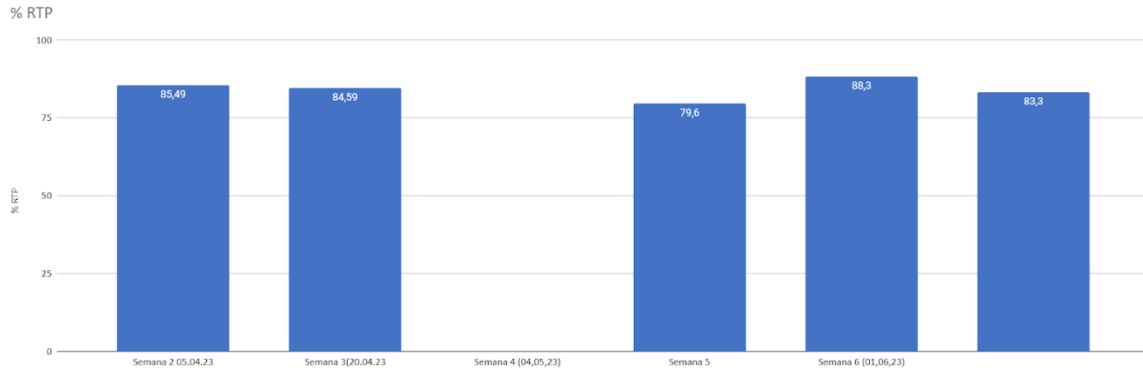
Valores de calcio sérico



El valor del calcio sérico se mantuvo dentro de rangos de normalidad para la edad. (Escolar 8.5 a 10.8)



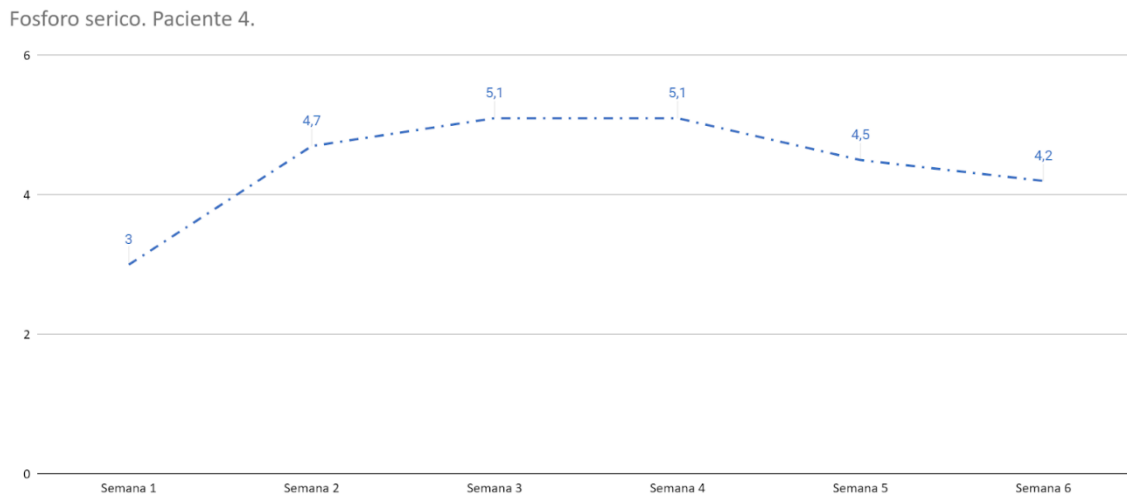
El valor de fósforo urinario determinado al inicio fue menor que posterior a la administración del medicamento. Se obtuvo una mayor concentración de fósforo urinario a la semana 4.



El valor de la reabsorción transtubular de fósforo determinada previo a la administración del Burosumab no mostró un cambio significativo respecto las determinaciones posteriores a lo largo del tiempo. La mayor reabsorción se obtuvo a la semana 6 en esta serie de datos.

Paciente número 4

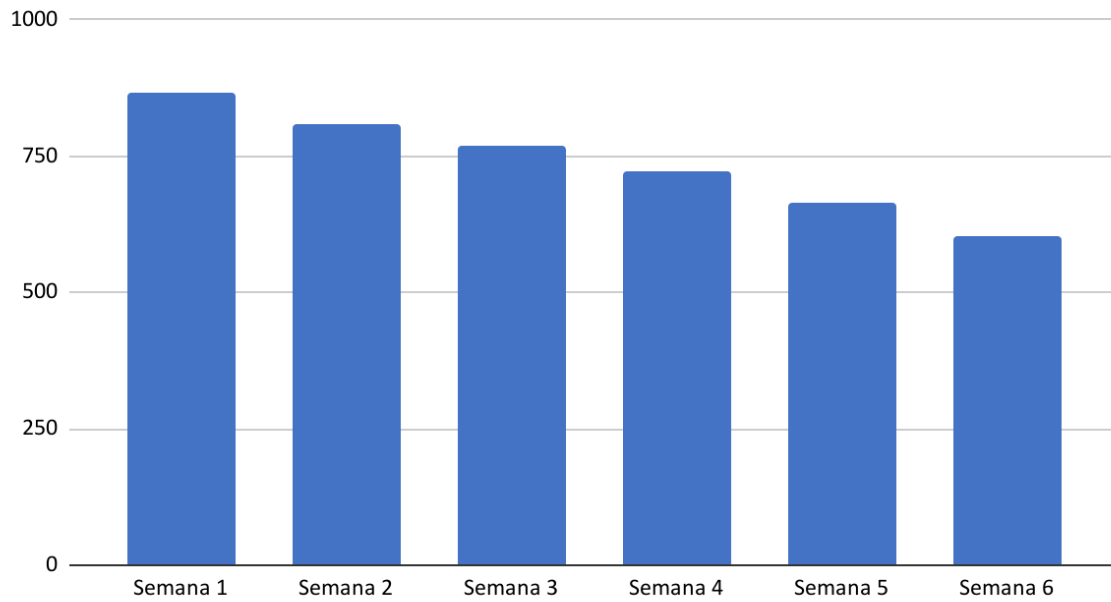
Valores de fósforo sérico



La concentración de fósforo sérico previo a la administración de Burosumab se encuentra por debajo del rango normal para un paciente en edad escolar. Posterior a la primera administración se observa un aumento significativo de la concentración de fósforo sérico, a la semana 3 nos encontramos no rangos dentro de la normalidad hasta seguir una línea aparente de estabilidad a la semana 6.

Valores de fosfatasa alcalina

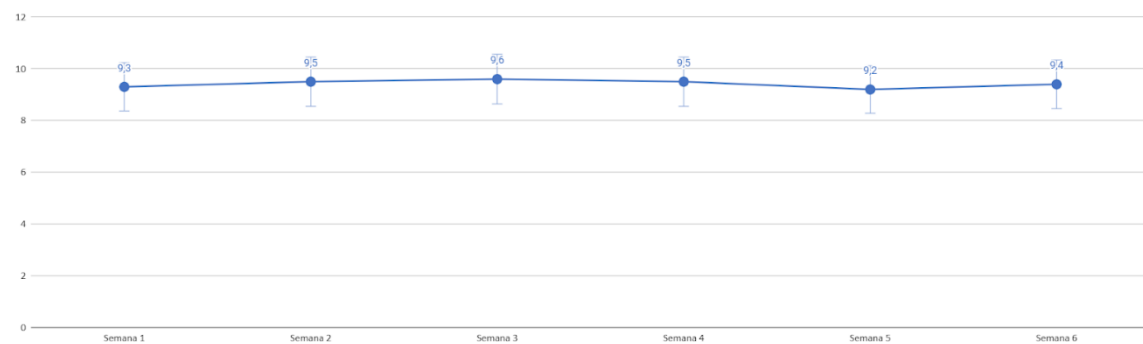
Fosfatasa alcalina serica. Paciente 4



Posterior a la primera administración de burosumab encontramos disminución progresiva de los niveles de fosfatasa alcalina sérica.

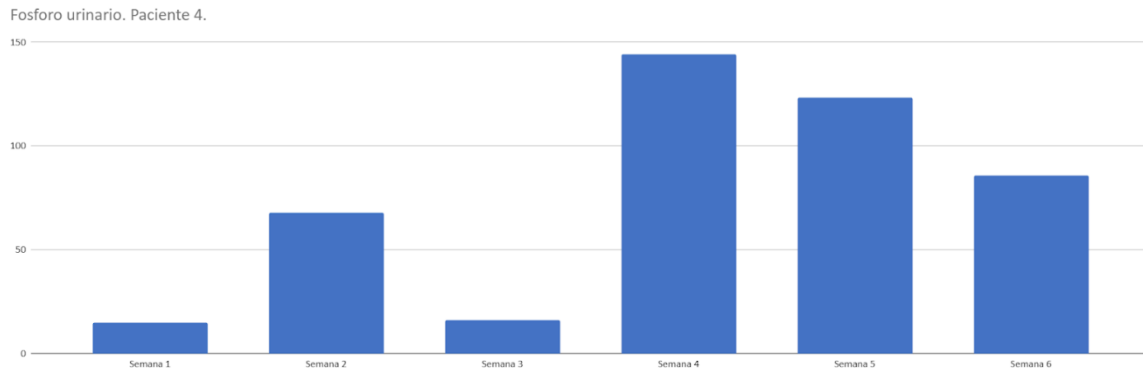
Valores de calcio sérico

Calcio serico. Paciente 4.



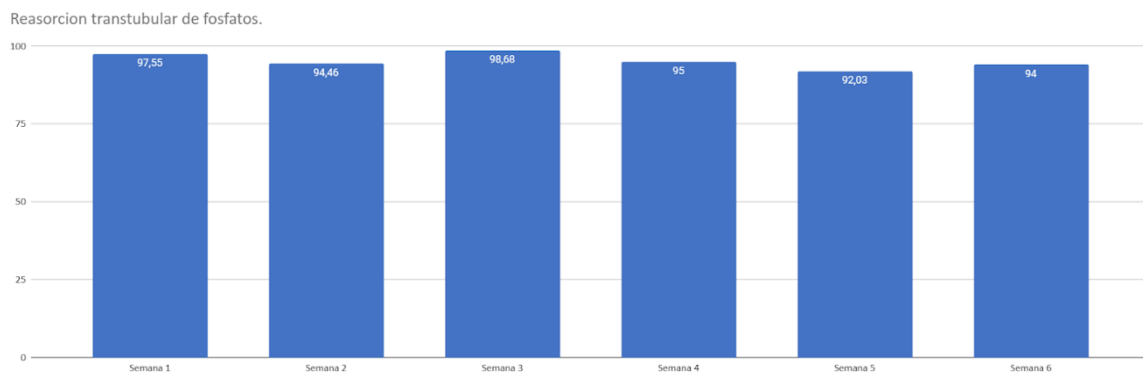
Los niveles de calcio sérico previo y posterior a la administración se encuentran dentro del rango normal para la edad escolar.

- Valores de fósforo urinario



La concentración de fósforo urinario parece fluctuante posterior a la primera administración del medicamento. A la semana 4 alcanza niveles superiores que incluso previo a la inyección, sin embargo, parece continuar con disminución progresiva en las semanas posteriores.

Reabsorción transtubular de fosfatos



El valor de la reabsorción transtubular de fósforo se encuentra en rangos normales (< 80%) previo a la administración del medicamento. Posterior presenta fluctuaciones siendo el mayor resultado a la semana 3. Todos los valores se encuentran por arriba del 90%.

Score Radiográfico.

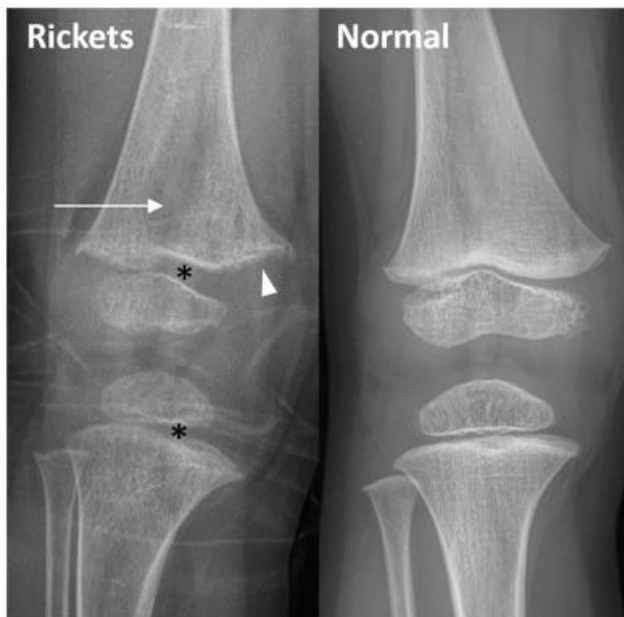


Figura 7. Comparación, hueso con raquitismo y hueso sin alteraciones,

Score radiográfico.

Para valorar la escala radiográfica, se solicitó la colaboración del servicio de radiología e imagen pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Se valoro las radiografías de mano, rodilla y pierna (tibia y peroné). Previo y posterior a la administración del medicamento de acuerdo a la escala de impresión radiográfica global (RGC-I)

Paciente número 1.

La puntuación global Radiographic Global Impression of Change en la semana 15 no mostro una reducción en la gravedad del raquitismo. Los cambios obtenidos en la puntuación posterior al inicio del tratamiento no fueron diferentes con los cambios iniciales.

29 de diciembre de 2022



29 de mayo 2023



29 de diciembre 2022



29 de Mayo 2023



Paciente numero 2

La puntuación global Radiographic Global Impression of Change en la semana 15 no mostro una reducción en la gravedad del raquitismo. Los cambios obtenidos en la puntuación posterior al inicio del tratamiento no fueron diferentes con los cambios iniciales.

31 de marzo 2022



25 de mayo 2023 |



En el grupo 2 no se tomaron radiografías de control a las 6 semanas puesto que no se esperaban cambios significativos durante el tratamiento.

29 de diciembre de 2022



29 de mayo de 2023



DISCUSIÓN.

El presente trabajo tiene como objetivo describir la efectividad del Burosumab en el tratamiento de raquitismo hipofosfatemico ligado al X. El protocolo de administración del medicamento se inició en octubre de 2022 en el departamento de Nefrología Pediátrica del Hospital Infantil de México. Se realizó la descripción de las mutaciones asociadas a 4 pacientes con diagnóstico clínico de raquitismo hipofosfatemico, resultados clínicos, bioquímicos y radiológicos a lo largo del tiempo de administración del medicamento.

De acuerdo con lo anterior se discuten los siguientes hallazgos clínicos:

Paciente número 1.

Del paciente número uno podemos observar que incluso con solo dos administraciones de Burosumab se obtuvo niveles de fósforo sérico dentro del rango normal para la edad. Así mismo, si se suspende el medicamento, se observa un descenso importante de los niveles de fósforo sérico por lo que se podría decir que es necesaria la administración para mantener niveles de fósforo sérico dentro de parámetros normales. Los niveles de fosfatasa alcalina al menos en el paciente número uno se redujo en las primeras dos administraciones del medicamento. En ningún momento a lo largo de la administración se obtuvo concentraciones de fosfatasa alcalina superiores a las concentraciones tomadas previo a la administración de burosumab.

En cuanto a los niveles de fósforo urinario, las determinaciones fueron variables a lo largo del tiempo, sin embargo, ninguna de las determinaciones fue mayor con respecto a la realizada previo a la administración del medicamento. La excreción de fósforo urinario no demostró ser progresiva, teniendo la máxima reducción del fósforo urinario en la semana 12.

En cuanto a la reabsorción transtubular de fósforo se obtuvo una medición previa a la administración del medicamento la cual se encontraba por arriba del 80%, es decir dentro de parámetros normales. Las variaciones de la reabsorción transtubular se obtuvieron siempre por arriba del 90% al menos en este primer paciente. Siendo estrictos habría una correlación entre la excreción urinaria de fósforo y la reabsorción tubular, es decir a mayor reabsorción transtubular de fósforo, menor excreción de fósforo sérico, relación que aunque no se observa de manera proporcional, queda evidenciada al empalmar los valores obtenidos de ambos gráficos.

Paciente número 2.

Observamos al igual que en el paciente número uno que tras las primeras dos dosis de Burosumab se logra llevar la concentración de fósforo sérico incluso a rangos normales para la edad de la paciente. Las concentraciones de fósforo sérico se mantuvieron apenas por debajo de los rangos normales en las semanas

subsiguientes y se denota que tras la interrupción del medicamento los niveles de fósforo sérico caen nuevamente a niveles subóptimos por lo que es necesaria la administración continua del medicamento para mantener los niveles de fósforo sérico en rangos normales de acuerdo a la edad.

El nivel de fosfatasa alcalina disminuye incluso tras la primera administración de Burosumab. Las determinaciones posteriores se mostraron fluctuantes a lo largo del tiempo, ninguna de las determinaciones fue mayor a la concentración inicial previo a la inyección. La menor concentración se obtuvo a la semana 11 de administración. A diferencia de la primera paciente no fue evidente un ascenso de la concentración de fosfatasa alcalina sérica tras la interrupción del medicamento de Febrero a Marzo de 2023 y reiniciado en la semana 10.

Sorpresivamente los niveles de fósforo urinario determinados previo a la administración de burosumab en esta paciente se encontraron bajos con respecto a los valores posteriores a la administración. En todas las determinaciones a lo largo del tiempo se obtuvieron valores fluctuantes tanto de la determinación del fósforo urinario como de la reabsorción tubular de fosfatos. Al parecer no se encuentra correlación entre la determinación de fósforo urinario y la reabsorción transtubular de fosfatos al equiparar ambos gráficos.

Paciente número 3.

Para este paciente se logró contar con la determinación de la concentración de fósforo sin omisiones. Se observa que al igual que en los dos pacientes anteriores un aumento en la concentración de fósforo sérico incluso tras la primera administración de Burosumab. Se muestra un descenso en la concentración de fósforo a la semana 4.

Los niveles de fosfatasa alcalina, sin bien tras la administración no se obtuvo ningún valor más alto que el previo a la inyección del medicamento, no hubo correlación entre estos datos y las concentración de fósforo sérico como parecía haberla en los dos pacientes previos.

Tanto el fósforo urinario como la reabsorción transtubular de fósforo se obtuvieron valores fluctuantes que aparentemente no se correlacionan entre sí. Se espera que tras la administración de burosumab se observe una disminución de la excreción de fósforo urinario con aumento de la reabsorción transtubular de fosfatos, sin embargo, los valores de ambos parámetros fueron menores antes de la administración del medicamento que determinaciones posteriores.

Paciente número 4.

El aumento de la concentración de fósforo sérico se logró a partir de la administración de la primera dosis de medicamento. En este paciente se logró alcanzar concentraciones de fósforo sérico a la tercera semana de administración. Con pocas semanas de seguimiento no se evidenció descenso de las concentraciones de fósforo por debajo de límites normales para el rango de edad.

Los valores de fosfatasa alcalina mantuvieron un descenso progresivo a lo largo del tiempo. A diferencia de las determinaciones de pacientes anteriores estas no mostraron fluctuaciones importantes. El aumento progresivo de los valores de fósforo sérico podría correlacionarse con la disminución de la fosfatasa alcalina sérica a lo largo del tiempo.

En cuanto a la excreción de fósforo parece ser menor durante las primeras etapas posteriores a la administración del medicamento. No parece haber correlación de todas las determinaciones, entre la concentración obtenida de fósforo urinario y la reabsorción transtubular de fosfatos.

En todos los pacientes se obtuvo aumento de la concentración de fósforo sérico tras las primeras inyecciones de Burosumab.

De acuerdo a los ensayos clínicos realizados previamente en población pediátrica, para la semana 6 más de la mitad de los pacientes tenían niveles de fosforo sérico dentro del rango normal. En nuestro segundo grupo con 6 semanas de seguimiento se alcanzaron justo niveles de fosforo sérico normal en el mismo tiempo.

Así mismo se evidencia que con una breve interrupción del tratamiento se obtienen descensos importantes de la concentración de fósforo hasta niveles por debajo del rango normal para la edad. En los pacientes 3 y 4 donde no se interrumpe la administración del medicamento en ninguna semana no se observan estos descensos. En 3 de los cuatro pacientes se logró alcanzar concentraciones de fósforo sérico dentro de rangos normales para la edad y en los mismos se logró a partir de la semana dos y tres de tratamiento.

Los valores de fosfatasa alcalina se mostraron fluctuantes entre las determinaciones a lo largo del tiempo, sin embargo, como lo reporta la literatura internacional, en todos los pacientes se evidenció una disminución de los valores tras la administración del medicamento. También en los ensayos clínicos realizados en niños, se reporta una disminución de la fosfatasa alcalina sérica desde el inicio, hasta en 90 U por litro en general a la semana 64.

Las concentraciones de calcio sérico se encontraron apenas por debajo del rango normal para la edad en los pacientes 1 y 2 en dos determinaciones aisladas, sin embargo, previo y posterior a la administración de Burosumab se obtuvieron rangos normales para la edad. En los pacientes 3 y 4 la concentración de calcio se encontró dentro de rangos normales para la edad escolar en todas las determinaciones.

En cuanto a la excreción de fósforo, en todos los pacientes se encontraron variaciones en las determinaciones sin correlacionar con el aumento de los niveles de fósforo sérico medidos. Del mismo modo tampoco se correlacionó de manera adecuada los niveles de fósforo en orina con la reabsorción transtubular de fosfato calculada a partir de las mediciones de creatinina urinaria, creatinina sérica y fósforo sérico. En todos los pacientes se encontró de manera inicial un resultado de reabsorción transtubular de fosfato por arriba del 80%.

Esperábamos que al ser Burosumab un inhibidor de la función del factor fibroblástico 23 cuya función es regular los niveles de fósforo a nivel corporal consiguiendo una mayor excreción a través de la orina (fosfaturico), la reabsorción transtubular de fósforo aumentará en relación al tiempo de administración del medicamento o se mantuviera estable dentro de parámetros normales y por consecuencia que la concentración de fósforo urinario obtenido disminuyera de forma progresiva. En los ensayos clínicos se reporta un aumento de la reabsorción transtubular de fosfatos desde el inicio del tratamiento. De la misma forma se documenta un aumento medio general de hasta 0.98 mg/ dl a la semana 40 y 1.01 mg/ dl a la semana 64, con un aumento que ronda hasta el 51%. Por lo anterior suponemos hubo la aparición de un sesgo en cualquiera de los determinantes para el cálculo de la reabsorción transtubular de fosfatos o de la cuantificación de fosforo urinario en sí mismo que se reportó en todos los grupos de manera fluctuante a lo largo del tiempo, no mostrando el patrón característico de aumento y disminución.

En los pacientes 1 y 2, los niveles de vitamina D previos al tratamiento fueron determinados mucho antes que se iniciara el protocolo de tratamiento con Burosumab. Cuando se realizó la determinación no se descarta que se encontraran o no en tratamiento con análogos de la vitamina D por lo que la comparación con la cuantificación a las 15 semanas de tratamiento podría ser sesgada. Teniendo en consideración lo anterior, en el paciente número 1 se muestra un ligero aumento en la concentración de vitamina D a las 15 semanas. En el paciente número 2 se muestra una disminución de la concentración de vitamina D a las 15 semanas. Los pacientes 3 y 4 solo se tomó la determinación inicial puesto que consideramos no habría un valor significativo con apenas 6 semanas de tratamiento. En los ensayos clínicos en pediatría se reporta un aumento del nivel sérico medio de 1,25 dihidroxivitamina D desde el inicio del tratamiento

La puntuación RGC-I no reporto cambios sustanciales a la semana 15 de administración del medicamento. La puntuación fue la misma de acuerdo a la valoración del servicio de radiología. Es importante destacar que en las imágenes radiográficas se encuentra un cierre parcial de los discos de crecimiento. En los ensayos en niños se ha logrado una mejoría de la puntuación RGC – I a la semana 40 y a la semana 64 con una reducción en la gravedad del raquitismo con dosificaciones cada 2 y cada 4 semanas. Por lo que la valoración radiográfica en el momento de corte que se realizo para este estudio puede ser prematura para

reportar cambios sustanciales en la mejoría del raquitismo, previendo lo anterior no se tomaron radiografías de control en nuestro grupo dos de pacientes.

CONCLUSIONES.

Durante mas de 40 años el tratamiento de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X ha consistido en múltiples dosis diarias de sales de fosfato por vía oral y vitamina D activa. Este enfoque suele ser difícil de mantener, especialmente en pacientes jóvenes, debido a la carga de múltiples dosis diarias, participación de los padres y vigilancia de las preparaciones. Burosumab es un anticuerpo monoclonal contra el FGF 23 que ya ha demostrado efectividad en distintos ensayos clínicos en pacientes pediátricos y en el presente estudio no es la excepción. Burosumab es efectivo para mejorar la condición clínica asociada con dolor y limitación funcional, mejora los parámetros bioquímicos llevando el fosforo sérico, la fosfatasa alcalina, niveles de vitamina D, a los niveles normales, lo cual repercute directamente en la salud ósea y ganancia de talla cuando hay potencial de crecimiento óseo y aún más importante mejora de forma significativa la calidad de vida en los pacientes.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Aunque la muestra de pacientes obtenida en este estudio se encuentra limitada, fue posible demostrar la efectividad de Burosumab de acuerdo a las condiciones clínicas, bioquímicas y radiológicas que se mostraron en los pacientes posterior al tratamiento. Así mismo hubo periodos de tiempo en donde los costos del medicamento perjudicaron la continuidad de las dosis. Es importante señalar que también nos enfrentamos a vacíos en el seguimiento de los datos de laboratorio debido a periodos donde no hubo disponibilidad de reactivos para cuantificación de muestras séricas o urinarias, así como errores del procesamiento de muestras por el personal médico y de laboratorio.

BIBLIOGRAFIA.

- ❖ 1.- Linglart A, Imel EA, Whyte MP, Portale AA, Högler W, Boot AM, Padidela R, Van't Hoff W, Gottesman GS, Chen A, Skrinar A, Scott Roberts M, Carpenter TO. Sustained Efficacy and Safety of Burosumab, a Monoclonal Antibody to FGF23, in Children With X-Linked Hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Feb 17;107(3):813-824. doi: 10.1210/clinem/dgab729. PMID: 34636899; PMCID: PMC8851952.

- 2.- Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, Boot AM, Högler W, Linglart A, Padidela R, Van't Hoff W, Mao M, Chen CY, Skrinar A, Kakkis E, San Martin J, Portale AA. Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. *N Engl J Med.* 2018 May 24;378(21):1987-1998. doi: 10.1056/NEJMoa1714641. PMID: 29791829.

- 3.- Bitzan M, Goodyer PR. Hypophosphatemic Rickets. *Pediatr Clin North Am.* 2019 Feb;66(1):179-207. doi: 10.1016/j.pcl.2018.09.004. PMID: 30454743
- ❖ 4.- Baroncelli GI, Mora S. X-Linked Hypophosphatemic Rickets: Multisystemic Disorder in Children Requiring Multidisciplinary Management. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Aug 6;12:688309. doi: 10.3389/fendo.2021.688309. PMID: 34421819; PMCID: PMC8378329.
- ❖ 5.- Yamazaki M, Michigami T. Osteocytes and the pathogenesis of hypophosphatemic rickets. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Sep 29;13:1005189. doi: 10.3389/fendo.2022.1005189. PMID: 36246908; PMCID: PMC9556901
- ❖ 6.- Signe Sparre Beck-Nielsen y otros , Incidencia y prevalencia del raquitismo nutricional y hereditario en el sur de Dinamarca, *European Journal of Endocrinology* , volumen 160, número 3, marzo de 2009, páginas 491–497,
- ❖ 7.- Silje Rafaelsen y otros , Hipofosfatemia hereditaria en Noruega: un estudio retrospectivo basado en la población de genotipos, fenotipos y complicaciones del tratamiento, *European Journal of Endocrinology* , volumen 174, número 2, febrero de 2016, páginas 125–136, <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0515>
- ❖ 8.- 2. Hernández GG, Laguna FB Características dentales del raquitismo hipofosfatémico. Reporte de un caso. *Revista Odontologica Mexicana* . 2013; **17** (2):101–108
- ❖ 9.- VELASQUEZ-JONES, Luis y MEDEIROS-DOMINGO, Mara. Raquitismos hipofosfatémicos hereditarios. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* [online]. 2013, vol.70, n.6 [citado 2023-05-19], pp.421-431. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462013000600003&lng=es&nrm=iso>. ISSN 1665-1146
- ❖ 10.- Prevención, diagnóstico y tratamiento de Raquitismo Carenal. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, CENETEC; 2019. Disponible en: <http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>
- ❖ 11.- Rothenbuhler A, Schnabel D, Högler W, Linglart A. Diagnosis, treatment-monitoring and follow-up of children and adolescents with X-linked hypophosphatemia (XLH). *Metabolism.* 2020 Feb;103S:153892. doi: 10.1016/j.metabol.2019.03.009. Epub 2019 Mar 27. PMID: 30928313.

- ❖ 12.- Imel EA. Burosumab for Pediatric X-Linked Hypophosphatemia. *Curr Osteoporos Rep.* 2021 Jun;19(3):271-277. doi: 10.1007/s11914-021-00669-9. Epub 2021 May 10. PMID: 33970403; PMCID: PMC9387050.
- ❖ 13.- De Lucas Collantes C, Aparicio López C. Raquitismo Hipofosfatémico Ligado a X. En: Lorenzo V., López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día*. ISSN: 2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/424>
- ❖ 14.- <https://www.gob.mx/salud/articulos/que-son-las-enfermedades-raras-193280#:~:text=De%20acuerdo%20con%20la%20Organizaci%C3%B3n,m%C3%A1s%20de%20siete%20mil%20enfermedades>.
- ❖ 15.- Briot K, Portale AA, Brandi ML, Carpenter TO, Cheong HI, Cohen-Solal M, Crowley RK, Eastell R, Imanishi Y, Ing S, Insogna K, Ito N, Jan de Beur S, Javaid MK, Kamenicky P, Keen R, Kubota T, Lachmann RH, Perwad F, Pitukcheewanont P, Ralston SH, Takeuchi Y, Tanaka H, Weber TJ, Yoo HW, Nixon A, Nixon M, Sun W, Williams A, Imel EA. Burosumab treatment in adults with X-linked hypophosphataemia: 96-week patient-reported outcomes and ambulatory function from a randomised phase 3 trial and open-label extension. *RMD Open.* 2021 Sep;7(3):e001714. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001714. PMID: 34548383; PMCID: PMC8458321.
- ❖ 16.- <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.115964>